UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1946-1947 N° 14

ISO-AGGLUTININES

et

Iso-Agglutinogènes du Sang humain

LEUR ROLE, LEUR INTÉRÊT
dans le domaine de la transfusion

Travail du Laboratoire de Biologie de l'Hôpital Saint-André
(Directeur : Docteur SERVANTIE)
Service de la Transfusion sanguine des Hôpitaux

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Lundi 18 Novembre 1946

par

Jacques MOULINIER

né à THENAC (Charente-Maritime) le 3 Août 1920

Examinateurs de la Thèse	MM. DUPERIE, professeur.....	*Président*
	FONTAN, professeur.....	*Juges*
	MAGENDIE, agrégé.....	
	MAHON, agrégé.....	

BORDEAUX
—
IMPRIMERIE CASTERA
98, Rue Fondaudège, 98
—
1946

MOULINIER (Jacques)

Iso-agglutinines et iso-agglutinogènes du sang humain. — Bordeaux, Castera, 1947. — In-8°, 112 p., 1 fig.

(*Thèse Méd. Bordeaux, 1946-1947. N° 14*)

MOULINIER (Jacques)

Iso-agglutinines et iso-agglutinogènes du sang humain. — Bordeaux, Castera, 1947. — In-8°, 112 p., 1 fig.

(*Thèse Méd. Bordeaux, 1946-1947. N° 14*)

MOULINIER (Jacques)

Iso-agglutinines et iso-agglutinogènes du sang humain. — Bordeaux, Castera, 1947. — In-8°, 112 p., 1 fig.

(*Thèse Méd. Bordeaux, 1946-1947. N° 14*)

MOULINIER (Jacques)

Iso-agglutinines et iso-agglutinogènes du sang humain. — Bordeaux, Castera, 1947. — In-8°, 112 p., 1 fig.

(*Thèse Méd. Bordeaux, 1946-1947. N° 14*)

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536518_0017

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1946-1947 N° 14

ISO-AGGLUTININES

et

Iso-Agglutinogènes du Sang humain

LEUR ROLE, LEUR INTÉRÊT
dans le domaine de la transfusion

Travail du Laboratoire de Biologie de l'Hôpital Saint-André
(Directeur : Docteur SERVANTIE)
Service de la Transfusion sanguine des Hôpitaux

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Lundi 18 Novembre 1946

par

Jacques MOULINIER

né à THENAC (Charente-Maritime) le 3 Août 1920

Examinateurs de la Thèse

MM. DUPERIE, professeur..... *Président*
FONTAN, professeur..... *Juges*
MAGENDI, agrégé..... *Juges*
MAHON, agrégé ..... *Juges*

BORDEAUX
—
IMPRIMERIE CASTERA
98, Rue Fondaudège, 98
—
1946

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYEN : M. DUPÉRIÉ.

ASSESSEUR : M. LABAT.

PROFESSEURS HONORAIRES :

M. DENIGÈS, DUPOUY, A. MANDOUL, PETGES, GUYOT, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES,

PROFESSEURS :

	MM.
Clinique médicale	N.
id.	DUPÉRIÉ.
Clinique chirurg. et gynécol.	CHARRIER.
Clinique chirurgicale	PAPIN.
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE.
Anatomie pathol. et microsc. clin.	DE GRAILLY.
Anatomie	VILLEMIN.
Anatomie générale et histologie	G. DUBREUIL
Hygiène	PIÉCHAUD.
Médecine légale et déontologie	DERVILLÉE.
Electroradiol. et clin. d'él. médic.	RÉCHOU.
Chimie	CHELLE.
Botanique et matière médicale	GOLSE.
Pharmacie	VITTE.
Physiologie	FABRE.
Clin. méd. des mal. des enfants...	FONTAN.

	MM.
Zoologie et parasitologie	R. SIGALAS.
Médecine expérimentale	AUBERTIN.
Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX.
Clinique chirurg. inf. et orthop.	LOUBAT.
Clin. des maladies infectieuses	DAMADE.
Chimie biologique et médicale	MACHEBŒUF.
Physique méd. et pharmaceutique.	N.
Méd. col. et clin. mal. exotiques.	BONNIN.
Clin. malad. cutanées et syphilit.	JOULIA.
Clin. des mal. des voies urinaires.	DARGET.
Clin. mal. nerveuses et mentales.	DELMAS-MARSALET.
Clin. d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN.
Toxicologie et hygiène appliquée	LABAT.
Hydrologie thérap. et climatol.	CREYX.
Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ.

PERRENS (*Maladies mentales*). FAUGÈRE (*Obstétrique*).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.
Anatomie	DUFOUR.
Physiologie	N.
Médecine générale	N.
id.	N.
id.	N.
id.	BROUSTET.
id.	TRAISSAC.
id.	SARIC.
id.	DUBARRY.
Chirurgie générale	N.
id.	MASSÉ.
id.	LAUMONIER.
id.	MAGENDIE.

	MM.
Chirurgie générale	POUYANNE.
Obstétrique	N.
id.	MAHON.
Ophtalmologie	BESSIÈRES.
Oto-rhino-laryngologie	DESPONS.
Dermatologie et syphiligraphie	LECOULANT.
Physique médicale	N.
Chimie gén. pharm. et toxicol.	CASTAGNOU.
Histoire natur. pharmaceutique	GIRARD.
Pharmacie	MESNARD.
id.	N.
Histoire natur. méd. et parasitol.	N.
Histologie	BROUSSY.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.
Médecine opératoire	MASSÉ.
Accouchements	MAHON.
Puériculture	PERY.
Zoologie et parasitologie	N.
Urologie	N.
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI.
Ophtalmologie	N.
Anatomie	RIGAUD.
Chimie minérale	CASTAGNOU.
Botanique	GIRARD.

	MM.
Cryptogamie	GIRARD.
Pharmacie galénique	MESNARD.
Bactériologie	MOUREAU.
Physiologie	Mlle ROUGIER.
Chimie biologique	TAYEAU.
Parasitologie et biologie appliqu.	PAUTRIZEL.
Pathologie chirurgicale	N.
id.	N.
Electroradiologie	CAILLON.

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON FRERE

PIERRE MOULINIER,

Sergent-Chef au 123e R. I.
Médaille Militaire,
Croix de Guerre,

Mort au Champ d'Honneur, le 26 *mai* 1940,
à Verrières (Ardennes).

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA MERE

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MON ONCLE

LE DOCTEUR RENE MOULINIER,

Officier de la Légion d'Honneur,

Je lui dois, à lui et à son foyer, — car je ne saurais en séparer celle qui en est l'âme — bien plus encore que ma vocation médicale.

Que ma reconnaissance s'exprime, ici, en ces premières pages de ma thèse, premières pages de ma carrière et de ma vie.

À MONSIEUR LE DOCTEUR SERVANTIE,

Biologiste des Hôpitaux,
Chef du Laboratoire de Biologie de l'Hôpital Saint-André,
Chevalier de la Légion d'Honneur,
Croix de Guerre,
Docteur de l'Université de Bordeaux, mention Pharmacie.

qui nous guide, dans le domaine de la Biologie, par son aide précieuse, par ses conseils éclairés, et avec une grande bonté dont nous sommes honorés.

AU PROFESSEUR JEAN SABRAZES,

In memoriam

Nous garderons toujours son souvenir.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR DE GRAILLY,

Professeur d'Anatomie Pathologique
et Microscopie Clinique,
Médecin des Hôpitaux,
Médecin de la Fondation Bergonié,
Officier de l'Instruction Publique,
Croix des Services Militaires Volontaires.

A MES MAITRES DES HOPITAUX ET DE LA FACULTE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR R. DUPERIE,

Doyen de la Faculté de Médecine et de Pharmacie,
Professeur de Clinique Médicale,
Médecin des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'Honneur,
Officier de l'Instruction Publique,
Chevalier de l'Ordre de la Santé Publique.

Qu'il veuille bien trouver, ici, l'expression de notre respectueuse gratitude pour l'enseignement que nous lui devons par notre séjour comme externe dans son service, pour l'intérêt familial qu'il nous a toujours porté, et pour l'honneur qu'il nous fait en acceptant la présidence de notre thèse.

INTRODUCTION

« L'herbe ne pousse plus sur le chemin qui conduit de l'Hôpital au Laboratoire ».

Victor PACHON.

(Leçon inaugurale du cours de Physiologie, faite à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Bordeaux, le 12 mars 1912).

Depuis le début de nos études médicales, nous avons été aiguillés vers la Biologie.

En 1940, *externe à l'Institut Bergonié, nous avons été attachés au Service du Professeur Sabrazès : nous lui rendons un respectueux hommage de reconnaissance pour nous avoir enseigné, en même temps que l'Hématologie, l'amour de la recherche biologique, la nécessité d'une critique sévère des faits observés, la collaboration constante de la Clinique et du Laboratoire.*

En 1943, *nous entrions comme externe dans le Service de M. le Docteur Servantie. Nous avions commencé, sous ses conseils précieux, après nous être instruits des méthodes courantes d'examens biologiques, à approfondir la technique, alors à ses débuts, du dosage de la prothrombine dans le sang, lorsque nous fûmes mobilisés pour la « Relève des Médecins prisonniers ».*

Ce n'est qu'en 1946 que nous sommes revenus au Laboratoire de Biologie de l'Hôpital Saint-André. Et nous remercions M. Servantie de nous avoir, alors, confié le département « Transfusion hospitalière » dont le Laboratoire est chargé.

Après avoir suivi les Cours de perfectionnement destinés aux transfuseurs des Hôpitaux, et donnés à l'Hôpital Saint-Antoine, à Paris, par M. le Docteur Tzanck et ses collaborateurs; après avoir vécu dans les Laboratoires de recherches hématologiques du Centre de transfusion de Paris, auprès de M. le Docteur Bessis; après nous être imprégnés de la bibliographie toute moderne que M. Serventie a bien voulu mettre à notre disposition; grâce, enfin, à notre séjour au Centre de transfusion sanguine dont M. le Professeur Charrier et M. le Professeur Magendie nous ont facilité l'accès, nous avons essayé de réunir, dans ce travail, nos remarques, nos conceptions, notre expérimentation personnelle, sur l'état actuel de l'Agglutinologie. Cette mise au point nous a paru nécessaire, car les rapports des agglutinogènes et des agglutinines avec la transfusion sanguine ne se trouvent, nulle part, approfondis : « Les traites les plus récents, écrit Moureau [54], ceux de Jeanneney et Ringenbach, de Schurch, Willenegger et Koll, ne donnent pas d'explications détaillées à ce sujet ».

Aussi, avons-nous suivi, au cours de notre étude, le plan suivant :

Après avoir, dans un PREMIER CHAPITRE, rappelé les notions essentielles de l'Agglutinologie et donné une nomenclature actuelle des agglutinines et des agglutinogènes du sang humain,

au DEUXIEME CHAPITRE nous envisageons le rôle physio-pathologique des agglutinines, en général, dans le domaine de la transfusion, tel que nous le concevons.

Dans un TROISIEME CHAPITRE, nous avons dégagé l'intérêt que les facteurs d'individualisation du sang humain présentent dans les problèmes transfusionnels.

Le QUATRIEME CHAPITRE, enfin, est consacré à l'étude du rôle et de l'intérêt spécial que présentent certaines agglutinines en particulier.

Nous ne saurions trop témoigner notre gratitude à tous ceux qui nous aidèrent dans ce travail, et, en premier lieu, à M. le Docteur Servantie qui nous inspira cette thèse, et nous témoigne, depuis 3 ans, un intérêt dont nous sommes honorés.

Nous remercions M. le Professeur Cruchet, qui nous confia une importante bibliographie et des documents qui nous furent des plus utiles.

Nous remercions M. le Professeur Moureau, de Liège, qui, par l'intermédiaire de M. Servantie, nous a permis d'élucider certaines questions qui nous paraissaient obscures.

Nous remercions, enfin, nos collaborateurs de tous les jours, la Sœur Anne-Marie, en particulier, ainsi que M^lle Saint-Laurent, et tous nos camarades du Laboratoire, pour leurs conseils amicaux, pour leurs conseils techniques, pour leur « contribution sanguine », aussi, qu'ils nous ont prodigués avec une générosité que nous n'oublierons pas.

PREMIER CHAPITRE

Généralités et Nomenclature

1° L'AGGLUTINATION

a) Hétéro-Agglutination.

In vitro, le mélange de sangs d'espèces différentes déclanche le phénomène fondamental d'*AGGLUTINATION* des hématies de ces sangs : on dit que les hématies sont agglutinables, et c'est le plasma qui possède ce pouvoir d'agglutination vis-à-vis des globules d'une espèce différente. Ce pouvoir d'agglutination est supporté par une « substance groupe spécifique », polysaccharide apparenté aux haptènes, contenue dans la fraction « englobuline » du plasma, c'est : l'*Agglutinine* (Son activité se manifestant vis-à-vis de sangs d'espèces différentes, elle est qualifiée dans ce cas d'hétéro-agglutinine).

Quant au pouvoir d'agglutinabilité des hématies, il est dû à la présence, dans l'hématie, d'un antigène : l'*Agglutinogène*.

Il est admis — et il a été démontré expérimentalement [16] — que *in vivo*, le phénomène se produisait, dans les mêmes conditions. Comme *in vitro*, il est la première phase d'un « drame séro-globulaire », qui voue l'hématie étrangère à sa lyse et à sa destruction.

Quels sont les rapports biologiques ou physiologiques unissant les deux phénomènes de l'agglutination et de la lyse ? Certains auteurs (Cruchet et Caussimon [17]) les ont niés, mais il est généralement admis, au moins, un rapport chronologique : 1er temps, agglutination, 2e temps, hémolyse.

b) Iso-agglutination.

Deux sangs de sujets différents, mais d'une même espèce, sont suceptibles, dans les mêmes conditions, *d'agglutination réciproque.*

Il ne s'agit pas, là, d'un phénomène pathologique, comme on le crut autrefois (Pagniez, 1900), mais bien d'une particularité physiologique, due à la présence d'une *ISO-AGGLUTININE* sérique qui réagit sur un *ISO-AGGLUTINOGENE* globulaire.

2° ISO-AGGLUTININES ET ISO-AGGLUTINOGENES CHEZ L'HOMME

a) Antigènes A et B.

Il existe, chez l'homme, deux iso-agglutinogènes — appelés *A* et *B* — qui, par leur présence isolée, leur présence simultanée, ou leur absence dans les hématies, engendrent les 4 groupes classiques : *A, B, AB, 0* (*zéro*).

A ces deux iso-agglutinogènes correspondent deux iso-agglutinines dans le sérum :

alpha est *anti-A*

bêta est *anti-B.*

Or, il est un fait capital, et qui demeure encore inexpliqué : « la présence d'un antigène dans les globules d'un sujet détermine normalement l'apparition d'anticorps opposé dans son sérum » (Christiaens [12]).

On conçoit bien que A et *alpha*, de même que B et *bêta* ne peuvent se trouver simultanément dans le sang d'un même individu - sous peine d'auto-agglutination de ses propres hématies - mais on ne saurait expliquer la présence obligée de l'agglutinine opposée (1), sinon, peut-être, par un phénomène d'immunisation remontant aux origines de la différenciation des sangs humains, comme conséquence de la sélection naturelle.

Quoi qu'il en soit, un plasma *alpha* possède en suspension des globules B, et un plasma *bêta* des globules A.

Un plasma *alpha-bêta* ne pourra contenir que des globules dépourvus d'agglutinogènes.

Un plasma o, par contre, a des globules possédant les deux agglutinogènes A et B.

La formule d'un sang sera donc :

A, bêta ou *A, anti-B.*
B, alpha ou *B, anti-A.*
AB ou *AB, o.*
0, alpha, bêta ou *0, anti-A, anti-B* (2).

Telle est la classification actuelle et définitive des groupes sanguins, due à Von Dungern et Hirzfeld [21], qui doit être utilisée, à l'exclusion des anciennes nomenclatures par chiffres romains, de Moss ou de Jansky. Ces dernières, en effet, prêtent fort à confusion, du fait que dans l'une

---

(1) Il est à noter que les agglutinines ne se montrent, *in vitro*, que tardivement, chez le nourrisson, alors que les agglutinogènes sont décelables même chez le fœtus.

(2) Par abréviation, et conventionnellement : le groupe d'un *sang total* est désigné par son ou ses agglutinogènes (éléments constants et héréditaires) : A, B, AB, 0; le *sérum*, ou le *plasma*, est désigné par son ou ses agglutinines : sérum anti-A, sérum anti-B, etc...; les *globules* sont naturellement désignés par les agglutinogènes qu'ils supportent : globules A, globules B, etc...

TABLEAU I

TRANSFUSION	GROUPES		ANCIENNES COTATIONS	
	GLOBULES (agglutinogène)	SÉRUM (agglutinine)	MOSS	JANSKY
Donne à A et AB ..... Reçoit A et 0	*A*	*anti-B* ou bêta	II	II
Donne à B et AB ..... Reçoit B et 0	*B*	*anti-A* ou alpha	III	III
Donne à TOUS ..... Reçoit 0	*0* (zéro)	*anti-A* + *anti-B* ou *alpha-bêta*	IV	I
Donne à AB ..... Reçoit TOUS	*AB*	néant	I	IV

(Moss) le groupe 0 — anti-A, anti-B — est dénommé IV, alors que dans l'autre (Jansky) c'est AB o qui correspond à ce même groupe IV. Et inversement pour le groupe I, M. Moureau mettait, à la séance du 14 mars 1936 de la Société de Médecine de Strasbourg, ces faits en lumière, en déclarant :

« Il est illogique de désigner les groupes sanguins par un chiffre, ce qui est absolument trop conventionnel. De plus, Moss et Jansky ont numéroté les groupes en inversant le donneur et le receveur universel, ce qui a créé des méprises parfois mortelles. Les classifications alphabétiques sont, au contraire, beaucoup plus logiques, puisqu'elles désignent les agglutinines par des symboles différents ».

Nous reproduisons ci-contre un tableau emprunté à Christiaens [12] qui met en valeur ces données élémentaires et fondamentales (Tableau I).

A et *B* sont donc les deux antigènes classiques, fondamentaux, du sang humain. Ils sont facilement décelables par les sérums anti-A et anti-B correspondants, qui agglutinent les globules rouges porteurs de ces substances-groupes. Mais ces agglutinogènes ne sont pas seuls à caractériser les hématies de sujets différents.

b) Agglutinogènes et agglutinines décelables actuellement par la sérologie.

1° *Antigènes A1, A2, A3...* (Von Dungern et Hirzfeld)

Un sérum anti-A mis en présence de globules A voit son agglutinine adsorbée par l'agglutinogène A de ces hématies. On peut obtenir une adsorption complète de ce sérum par une quantité suffisante de globules : l'épuisement complet de l'agglutinine est réalisé lorsque le sérum, décanté, n'est plus capable d'agglutiner un nouvel échantillon de ces globules A. Mais si on le met successivement

en présence de plusieurs échantillons de globules A d'individus différents, certains de ces échantillons pourront se trouver agglutinés. Ce sérum anti-A possédait en réalité 2 *agglutinines : alpha* 1 *et alpha* 2, l'une d'elles avait été adsorbée sur le premier échantillon de globules, mais l'autre demeurait encore active, et s'est manifestée en présence de son agglutinogène homologue.

On a pu, de la même façon, mettre en évidence d'autres sous-groupes de A : A3, A4..., auxquels correspondent les anticorps : *alpha 3, alpha 4...* Leur activité antigénique décroît au fur et à mesure, et leur recherche devient d'autant plus difficile.

2° *Antigène 0* (Schiff [60], Greenfield [22], Moureau [49], Lambert [36]).

Il est classique de considérer le groupe 0 *alpha-bêta* comme ne possédant pas d'agglutinogène.

En réalité, on a mis en évidence un antigène *0*.

En effet, certains sérums de bovidés — dont on a convenablement adsorbé les hétéro-agglutinines — sont capables d'agglutiner les globules humains du groupe 0, bien que ceux-ci ne possèdent, théoriquement, aucun facteur agglutinable.

On n'a pu mettre en évidence dans le sérum d'un individu normal, d'agglutinine anti-0. Cela s'explique par la présence plus ou moins minime de cet antigène 0 dans tous les globules humains, à côté de l'agglutinogène A ou B.

Mais quoique d'une telle nature hétérogénique, l'agglutinogène 0 est considéré par les auteurs « comme un véritable antigène de groupe » (Bessis [6]). Cette fonction antigénique, d'ailleurs, était mise en évidence dès 1921, par Hooker et Anderson [27] qui obtenaient, d'un lapin immunisé par des globules 0, un sérum anti-0.

3° *Antigènes M et N* (Landsteiner et Levine [37, 38, 39]).

Landsteiner et Levine ont mis en évidence les types sérologiques M et N par la préparation de 40 immuns-sérums anti-humains à partir du lapin.

Certains de ces immuns-sérums, malgré leur adsorption, agglutinaient encore des globules A, B, AB ou 0. Le facteur ainsi agglutinable de ces globules fut appelé *M*, et *anti-M* l'agglutinine de l'immun-sérum. Après une nouvelle adsorption par des globules M, certaines hématies étaient encore agglutinées. Il y avait donc un autre facteur : *N*, et une nouvelle agglutinine : *anti-N*.

Au moyen de ces immuns-sérums, on put constituer un nouveau système de groupes sanguins, avec présence simultanée ou indépendante des antigènes M et N. Mais il n'existe pas de globules dépourvus à la fois de l'un et de l'autre de ces agglutinogènes. Ce système se montre indépendant des groupes AB0.

D'autre part, il n'existe pas chez l'homme, sauf quelques rares exceptions, d'agglutinines normalement présentes dans le sérum.

4° *Antigène P.*

Continuant l'adsorption de leurs immuns-sérums anti-M et anti-N, Landsteiner et Levine constatèrent encore, malgré un épuisement, qu'ils croyaient total, de leur agglutinines anti-humaines, un pouvoir d'agglutination vis-à-vis de certaines hématies. Ce fait établissait l'existence d'un autre agglutinogène, qu'ils ont désigné par la lettre *P*, et que l'on s'est aperçu être présent dans les globules rouges de 75 % des individus de race blanche.

Son agglutinine correspondante ne se rencontre, à l'état normal, que dans de rarissimes cas chez l'homme. Mais

certains sérums de chevaux contiennent naturellement des agglutinines anti-P.

5° *Antigène G* (Schiff).

Schiff, en 1932 [61], étudiant un sérum anti-N, s'aperçut qu'il agglutinait des hématies privées du facteur N. Il en conclut à un nouvel antigène, qu'il dénomma *G*, présent, d'après cet auteur, dans 95 % d'échantillons de sangs.

On n'a pas découvert d'agglutinine naturelle anti-G chez l'homme.

6° *Antigène H* (Schiff).

Dans le sérum, adsorbé, de mouton, Schiff [62], a découvert une nouvelle agglutinine *anti-H*, répondant à un antigène *H* des globules humains.

7° *Antigènes Rh* (Moureau, Landsteiner et Wiener).

En 1940, simultanément, quoiqu'isolés les uns des autres, par les faits de guerre, Moureau en Belgique, Landsteiner et Wiener en Amérique, découvraient un nouveau groupe sanguin, appelé à une large publicité par le rôle pathogénique qu'on devait lui accorder dans un groupe d'affections jusqu'alors mystérieuses : l'érythroblastose fœtale.

Bien qu'amplement vulgarisée par les revues médicales — et même para-médicales — quoique traitée déjà, ici-même, à Bordeaux, par M^lle^ Martin [44] dans une Thèse remarquable consacrée à une étude clinique et pathogénique approfondie de l'érythroblastose du fœtus et du nouveau-né, la notion du facteur Rh mérite, à ce jour, une

mise au point. Nous allons essayer de résumer succinctement et pratiquement la conception actuelle du Système Rh.

C'est dans le sérum d'une malade ayant succombé à un ictère hémolytique grave, survenu à la suite d'une troisième transfusion faite avec le sang d'un donneur universel (Groupe 0), que Moureau [53] découvrit la présence d'une agglutinine anormale qui réagissait sur un antigène (*X*) présent dans les globules rouges de 85 % de sujets pris au hasard.

C'est à partir des globules du singe *Macaccus* Rh*esus* (*Rh*) que Landsteiner et Wiener [40] ont préparé chez le lapin un immun-sérum qui s'est trouvé agglutiner, après adsorption, les hématies des mêmes 85 % de sujets humains.

Ce système Rhésus a été reconnu, par la suite, constitué par plusieurs antigènes, auxquels correspondent plusieurs anticorps homologues. On a été conduit à ces subdivisions par le fait que certains sérums-tests n'agglutinaient pas dans les mêmes proportions les globules d'individus pris au hasard. Ces sérums, ainsi différents de l'immun-sérum « standard », original, de Landsteiner et Wiener, possèdent donc des agglutinines différentes — quoique voisines — qui réagissent sur de nouveaux agglutinogènes.

On découvrit successivement :

un sérum agglutinant 85 % des individus : *anti-Rho* (standard) ;

un sérum agglutinant 70 % des individus : *anti-Rh'* ;

un sérum agglutinant 30 % des individus : *anti-Rh''*.

Les antigènes, correspondants, de ces individus, sont respectivement : *Rho*, *Rh'*, *Rh''*. Ils sont indépendants les uns des autres, et peuvent se rencontrer simultanément, chez le même individu.

Les auteurs américains appelaient, alors, les individus dont les sangs n'étaient pas agglutinés par ces sérums :

« Rh négatifs », pensant que leurs hématies étaient dépourvues d'antigène du groupe Rh.

Mais ces globules « Rh négatifs » se sont montrés, eux-mêmes, doués de pouvoir antigénique, capables d'engendrer un immun-sérum « anti-Rh négatif ».

« Rh— » (appelé, alors, successivement : « St » et « *Hr* ») est donc un agglutinogène, lui-même subdivisé comme le facteur Rh.

Pour exprimer ces faits, deux nomenclatures ont, actuellement, cours :
une nomenclature américaine, celle de Wiener;
une nomenclature anglaise, celle de Race-Fisher.

En voici les correspondances :

	WIENER		FISCHER-RACE
« *Rh*+ »	Rh'	=	*C*
	Rh	=	*D*
	Rh"	=	*E*
« *Rh*— »	Hr'	=	*c*
	Hr	=	*d*
	Hr"	=	*e*

La nomenclature de Fischer et Race, en concrétisant les gènes (1) du système Rh sous forme de lettres, comme Landsteiner avait concrétisé les agglutinogènes A et B, nous paraît prévaloir. Ici, encore, nous soumettons la nomenclature proposée par Wiener aux mêmes remarques que nous avions formulées contre Moss ou Jansky, à cause de la difficulté de son interprétation, basée sur des symboles trop conventionnels.

Tzanck et Bessis ont adopté la nomenclature de Race au Laboratoire de recherches hématologiques de l'Hôpital Saint-Antoine, et ils déclarent [73] qu'« il serait souhaitable que les différents chercheurs s'entendent, car, s'il est difficile à un homme rompu à la pratique des examens Rh

(1) Quoi que certains de ceux-ci soient encore hypothétiques.

de savoir rapidement à quoi correspondent les différents symboles, la chose devient pratiquement impossible au clinicien à qui on a tendance à dire seulement qu'il existe ou non une incompatibilité ou des agglutinines irrégulières sans spécifier le groupe en cause ».

Pour notre part, nous estimons que le clinicien serait à l'heure actuelle en mesure de « jongler » avec les sous-groupes du système Rh, si toutes les publications utilisaient la nomenclature de Fischer et Race, car, concrète, elle s'impose à l'esprit comme les groupes AB0.

8° *Antigènes Q, X, Cw, Cl...*

D'autres agglutinines — et, partant, d'autres agglutinogènes — ont été mis en évidence dans le sang humain.

Nous ne nous y arrêterons pas, leur étude, encore incomplète, ne nous autorisant pas à leur accorder, actuellement, un rôle biologique ni, surtout, transfusionnel, prépondérant. Nous ne mettons pas en doute l'intérêt qu'elles présenteront en agglutinologie quand elles auront pris place dans le système des groupes sanguins. Ainsi, une des dernière nées : l'agglutinine anti-*Cw*, découverte par Race, Mourant et Callender, au début de l'année 1946 [57], aurait un rôle manifeste dans l'érythroblastose du nouveau-né, car 50 % des sérums anti-C seraient aussi anti-Cw.

Il est certain que cette liste d'agglutinines — et d'agglutinogènes, dont les modalités de groupement permettent d'individualiser environ 1.300 groupes sanguins, identifiables par la sérologie dans l'état actuel de nos connaissances — se verra peu à peu accrue, en même temps que la découverte de nouveaux facteurs antigéniques. La prédiction de Landsteiner — dans son étude sur l'individualité des sangs humains — est en voie de se réaliser : un jour,

il sera possible d'identifier chaque individu par la sérologie, comme il peut l'être par ses caractères morphologiques externes.

EN RESUME :

Le phénomène d'agglomération des hématies d'un sang en tas irréguliers, ou : *AGGLUTINATION*, sous l'action d'un sérum étranger, est dû à 2 facteurs :

1 facteur *agglutinable*, présent dans les *globules* agglutinés, c'est l'*AGGLUTINOGENE*.

1 facteur *agglutinant*, correspondant, présent dans le *plasma* ou le *sérum* étranger : l'*AGGLUTININE*.

La nomenclature actuelle des iso-agglutinines et iso-agglutinogènes de l'Homme ne peut être définitive, malgré sa complexité déjà grande :

« A » et « B » sont les facteurs classiques;

« C », « D », « E », « M », « N », « P » ont un rôle déjà bien défini;

« 0 », « G », « H », « Q », « X », « c », « d », « e », « Cw », « Cl » sont encore, par contre, du domaine du Laboratoire de recherches.

Aussi, allons-nous essayer de mettre en lumière, tout d'abord *LEUR ROLE PHYSIOLOGIQUE*, ensuite *LEUR INTERET DANS LE DOMAINE DE LA TRANSFUSION*. Et, cela, pour *les agglutinines humaines en général*, pour *chacune d'entre elles en particulier*.

DEUXIEME CHAPITRE

Rôle physio-pathologique général des agglutinines

Nous envisagerons cette question dans le seul domaine de la transfusion sanguine, l'étude de la pathogénie de l'érythroblastose du nouveau-né, par exemple, ou la discussion du rôle possible des agglutinines dans l'hémoglobinurie paroxystique, dans la fièvre bilieuse hémoglobinurique, ou les diverses anémies hémolytiques, débordant le cadre du sujet que nous nous sommes proposés d'étudier.

1° L'AGGLUTINATION A UN ROLE MANIFESTE DANS LA GENESE DES ACCIDENTS TRANSFUSIONNELS PAR INCOMPATIBILITE SERO-GLOBULAIRE

Ce rôle a été nié par certains auteurs : Jeanbreau a déclaré dans le *Journal Médical Français* [30] : « L'hémolyse et l'agglutination ne seraient donc pas la cause directe des accidents graves de la transfusion. Elles ne seraient que des faits contingents, qui révèleraient le fait initial, plus grave, de l'incompatibilité humorale des sangs ».

Nous rappellerons, aussi, les conclusions des travaux expérimentaux de Cruchet, Ragot et Caussimon [18] :

« Mais, qu'on explique les choses comme on voudra, il n'en est pas moins vrai que l'agglutination, telle que nous avons l'habitude de la considérer, ne semble jouer aucun rôle, pratiquement, dans la genèse des accidents de la transfusion ».

Tzanck, de son côté, a beaucoup étudié ces accidents post-transfusionnels, et il englobe tous les faits enregistrés sous le vocable d'*hémonocivité*. Boursat [10] avec Tzanck, fait jouer au sang transfusé un rôle de « réactogène » vis-à-vis de l'organisme récepteur, et, pour lui, « les accidents de l'hémonocivité sont calqués sur ceux de la chimiothérapie. Les accidents que l'on observe avec le novarsénobenzol, la peptone, l'or, la sérothérapie, leur sont en tous points comparables ».

Cependant, à l'heure actuelle, malgré ces opinions, tous les auteurs demandent l'égalité de groupe dans les transfusions, parce que « l'injection de sang incompatible provoque des accidents très graves », reconnaissant, par là, le rôle de l'agglutination et de la lyse dans ces accidents « très graves ».

Mais aucune précision n'est apporté sur ce rôle.

Jeanneney et Ringenbach [32] adoptent cette opinion, mais n'apportent aucune explication : « La cause des accidents peut être, avec vraisemblance, attribuée à une incompatibilité entre les sangs mis en présence, aboutissant à la destruction des globules du donneur par ceux du receveur. Ponfick, puis Bordet, ont montré qu'il se produit d'abord une agglutination des globules injectés, et que, dans un deuxième temps, l'hémolyse survient, entraînant la mort ».

Mais par quel mécanisme l'hémolyse et l'agglutination entraînent-elles la mort ?

Une hypothèse de ce mécanisme est ébauchée par Vlados et Meerson [76] : « Sous l'influence de la transfusion de sang incompatible, on observe dans la période post-tranfusionnelle, une réaction correspondant au choc colloïdo-

clasique sévère; l'hémolyse pas toujours décelable de façon nette, est un des composants essentiels de cette réaction (choc hémolytique).

Ce n'est pas dans le choc hémolytique, qui n'est qu'un des épisodes du choc colloïdo-clasique, que réside le danger principal pour la vie du receveur; bien plus dangereuses, et parfois mortelles, sont les altérations des organes parenchymateux principaux, et du système nerveux ».

L'hémolyse est seule mise en cause, mais l'agglutination qui la précède est passée sous silence. C'est ce que Lattes soulignait dans son traité sur « l'individualité du sang » [11] : « Les auteurs, en général, attribuent une plus grande importance aux lysines, à cause des symptômes imposants de l'hémolyse intra-vasculaire ».

Nous voudrions, dans ce chapitre, réintégrer les agglutinines — et l'agglutination — au rôle qui leur a été dévolu autrefois (par Kusama [35] en particulier) et qui leur doit encore être accordé, comme nous l'enseignent certaines données modernes de physio-pathologie générale.

2° TABLEAU CLINIQUE DES ACCIDENTS DUS A UNE TRANSFUSION DE SANG INCOMPATIBLE

La symptomatologie en est classique. Elle se déroule en 2 actes, comme dans l'observation typique suivante, dont nous avons été témoin :

> L'état de santé du jeune M... (17 ans), hospitalisé pour une hépatomégalie fébrile, avec anémie intense, de nature encore mal déterminée, nécessite une transfusion de sang. Par suite d'une confusion dans les sérums-tests, il est classé groupe A (il appartient en réalité au groupe B, comme nous avons eu l'occasion de le vérifier par la suite). A la seringue, et sur citrate, il est recueilli 200 cc. de sang à un donneur du groupe A.
>
> Au 20e cc. environ (3 minutes) — et l'injection est immédiatement arrêtée — le malade accuse successivement :
>
> des *bouffées congestives de la face,*
>
> une *impression de constriction thoracique,*

une *respiration difficile, superficielle,*
une *intense douleur lombaire pulsatile, lancinante,*
une *accélération du pouls, qui s'affaiblit,*
une *chute de la tension artérielle.*

Les moyens thérapeutiques toni-cardiaques, l'adrénaline, évitent au malade le collapsus imminent, au bout d'un certain temps.

C'est alors qu'il entre dans la deuxième phase, le 2e acte, des accidents d'incompatibilité, caractérisée par la présence d'une

Oligurie

qui persistera pendant 3 jours, avec

Hémoglobinurie

signant une forte

augmentation de la bilirubinémie.

Mais notre malade ne présentera pas de sequelles, particulièrement hépato-rénales, car la prudence du transfuseur avait fait suspendre l'injection dès les premiers « signes d'alarme », au vingtième cc. environ.

Les auteurs classiques, en effet, appellent « *signes d'alarmes* » le syndrôme caractéristique du 1er acte. Si, d'un point de vue clinique objectif ils représentent bien des *signes avertisseurs*, leur substratum physio-pathologique, par contre, correspond à des lésions déjà avancées, irréductibles, qui conduisent fatalement au 2e acte : la crise hémolytique.

Illustrant ce schéma, voici le mécanisme pathogénique que nous proposons :

3° « LE DRAME SERO-GLOBULAIRE ». SON MECANISME INTIME

A. — L'agglutination.

a) *L'agglutination a-t-elle lieu* in vivo ?

De nombreuses recherches ont été faites à ce sujet, qui montrent la possibilité de l'agglutination des hématies, par un plasma hétérogène, *in vivo*, comme elle est réalisée *in vitro*, au Laboratoire.

Cruchet et Caussimon, en 1925, au cours de leurs recherches sur l'agglutination [16] ont étudié :

1° L'agglutination dans un segment veineux (jugulaire externe du cobaye) isolé entre 2 ligatures, après injection de 0,5 cc. de sérum ou de sang de cheval agglutinant fortement le sang de ce cobaye *in vitro*.

Après 3' de contact, ponction, examen sur lame du sang recueilli : AGGLUTINATION ++++;

2° L'agglutination dans le sang circulant : *in vitro* : sang de cobaye + sang de cheval = agglutination ++++

Injection intra-cardiaque de 1 cc. de ce sang. 20' plus tard, ponction cardiaque, examen sur lame : AGGLUTINATION +++.

Tisdall, Garland et Wiener, en 1946 [67], au cours de petites transfusions de plasmas du groupe B, à titre élevé d'agglutinines anti-A (1/1500 à 1/2400) à des receveurs du groupe A1 et A2, ont observé une « agglutination spontanée » de l'échantillon de sang prélevé chez les sujets à la fin de la transfusion.

Dans d'autres séries d'expériences, Tisdall et Garland [66] transfusant des plasmas du groupe 0, à titres élevés d'agglutinines anti-A et anti-B (cf *Tableau III*, p. 67) à des sujets du groupe A, ont décelé dans certains cas, une « agglutination intra-vasculaire » : « Immédiatement à la fin de la transfusion, on prélevait un échantillon de sang à la veine et au doigt du bras opposé, qu'on examinait au microscope pour rechercher l'agglutination intra-vasculaire, après dilution dans le sérum physiologique. Quand elle était notée, cette réaction était nette. Dans quelques cas, elle pouvait même être décelée macroscopiquement ».

Ils emploient l'expression « intravascular agglutination » mais ils précisent que « la véritable agglutination intravasculaire ne peut être détectée que par examen direct des capillaires du receveur ».

C'est ce que, nous-mêmes, avons recherché chez le lapin.

RECHERCHES PERSONNELLES

Injections intra-veineuses de plasma humain au lapin

Nous avons utilisé un plasma humain, citraté à 5 %, du groupe A, anti-B, et conservé stérilement en ampoules, à + 5° C (Nous avons de la sorte utilisé ses hétéro-agglutinines pour réaliser l'agglutination des hématies du lapin en expérience).

Expérience I.

LAPIN N° 15.

TECHNIQUE

Avant l'injection :

Sur lame : plasma humain anti-B + globules lavés de lapin = AGGLUTINATION ++++ nette au bout de 30".
En tubes : TAUX D'AGGLUTINATION : 1/1024.

L'injection :

— dans la veine marginale de l'oreille.
— à la vitesse de 1 cc. à la minute.
— la quantité : 10 cc.

En fin d'injection :

Lorsque le piston de la seringue est à bout de course, nous aspirons 1/2 cc. du sang de l'animal.
Cet échantillon est immédiatement projeté :
— en partie sur une lame;
— en partie dans un tube à hémolyse contenant 1 cc. de solution de Rous.

RESULTATS

Examen sur lame : Ce sont des agglomérats de globules qui ont été projetés sur la lame, au point que l'examen microscopique s'avère inutile, impossible à réaliser, d'ailleurs, du fait que la coagulation commence à prendre en masse la goutte étalée.
Examen en tube : Des grumaux d'agglutinats flottent, visibles macroscopiquement.

CONCLUSIONS

Les agglomérats observés se sont bien constitués *in vivo*, proviennent réellement de la veine de l'animal, car le temps de prélèvement et d'examen n'a pas duré plus de 15", alors qu'il a fallu, précédemment, *in vitro*, 30" pour que *commencent* à apparaître macroscopiquement les agglutinats.

Expérience II.

LAPIN N° 3.

TECHNIQUE

Avant l'injection :

Sur lame : le même plasma anti-B + globules lavés du lapin = AGGLUTINATION ++++ nette au bout de 1'.

En tubes : TAUX D'AGGLUTINATION : 1/2048.

L'injection :

Nous choisissons, à l'oreille, une veine de petit calibre, seulement visible par transparence.

Nous la cathétérisons avec une aiguille intradermique adaptée à une seringue de 10 cc. contenant 10 cc. du plasma.

Nous avons fait passer 5 cc. en 45".

A ce moment, il nous est impossible de poursuivre l'injection. Nos efforts n'aboutissent qu'à dilater la veinule en aval de la ponction.

RESULTATS

Par transparence, il nous est permis de constater que cette veine est littéralement « bourrée » d'agglutinats d'hématies, comme nous le confirme l'examen microscopique de la veine incisée.

CONCLUSIONS

Cette expérience encore plus démonstrative montre bien la réalité de l'AGGLUTINATION DES HEMATIES PAR UN PLASMA HETEROGENE *IN VIVO*.

b) *Les agglutinats sont-ils lancés dans la circulation ?*

En d'autres termes, l'agglutination observée localement dans nos expériences précédentes, n'est-elle pas un artifice de préparation ?

Non, car :

Kusama [35] dans des conditions semblables d'injection de sérum hétérogène à des lapins, a observé, tout de suite après injection, des thrombus d'hématies dans les capillaires et les veinules du poumon, sans participation de la fibrine.

Tisdall et Garland ont observé leur « intravascular agglutination » sur des échantillons de sang prélevés au niveau du *membre opposé* à celui où était pratiqué l'injection.

c) *Ces agglutinats, entraînés par le sang circulant, sont-ils capables d'engendrer des troubles ?*

Pour les anciens auteurs, Landois, Hedon, et plus récemment Barcroft [4], Cardin et Sbutega [11], les troubles sont bien rapportés aux agglutinats mais ils n'attribuent à ceux-ci qu'une action mécanique vis-à-vis de la circulation sanguine qu'ils « bloquent » par embolies.

C'est pourquoi Introzzi [28], qui rapporte ces opinions, n'y attache aucune valeur, et conclut : « On met cependant en doute que la cause des troubles parfois très graves, soit toujours effectivement représentée par des embolies multiples, dues aux masses d'hématies agglutinées. En réalité, dans la pathogénie des troubles post-transfusionels, on cherche à donner la plus grande importance aux phénomènes hémolytiques, avant les phénomènes de l'agglutination ».

Nous ne sommes pas de cet avis, et nous croyons pouvoir attribuer une égale importance aux deux phénomènes.

en nous basant sur les recherches de JUSTIN-BESANÇON et VILLARET dont on ne peut manquer d'établir un rapprochement avec les faits que nous envisageons.

JUSTIN-BESANCON, VILLARET et BARDIN [33, 74, 75] ont, en effet, réalisé et étudié les « Embolies pulmonaires expérimentales ». Ils sont arrivés par des injections intra-veineuses, chez le chien, de suspension aqueuse de pierre ponce pulvérisée, calibrée à 150 *mu*, aux résultats suivants :

« Il suffit de doses minimes pour entraîner la mort en quelques minutes. Celle-ci résulte d'une syncope respiratoire brutale, avec effondrement de la pression artérielle, et énorme augmentation de la pression veineuse. Le cœur ne s'arrête qu'après quelques minutes ». Ils en concluent que, comme « des quantités minimes de corps embolisants sont matériellement incapables de gêner la circulation intra-plumonaire, la mort subite ne peut donc être que le résultat d'un réflexe déterminé par les particules embolisantes sur les terminaisons nerveuses des artérioles pulmonaires ».

Le Professeur SABRAZES signalait déjà [59] le danger des injections thérapeutiques de carbone à particules trop grosses, atteignant 50 à 100 *mu*. Injectées au lapin, ces suspensions de carbone déterminaient au niveau des poumons « de petits infarctus rouges » montrant par là, la participation de l'organisme, dans ces thromboses capillaires expérimentales.

Il nous est permis de nous considérer dans les mêmes conditions pathologiques avec les particules d'hématies agglutinées, dont nous avons pu apprécier le diamètre à 100-400 *mu* environ, au sortir de la veine ponctionnée (Expérience I). Selon toute vraisemblace, les gros agglomérats, visibles macroscopiquement dans les examens sur lame, n'existent pas *in vivo*, parce que fragmentés dans le courant sanguin qui les charrie, de sorte que ces particules

doivent avoir en moyenne 100 à 200 *mu*, comme les particules de pierre ponce des expériences de VILLARET et de JUSTIN-BESANÇON. De plus, dans le cas de la transfusion, le phénomène se complique du fait que les agglutinats ne viennent pas seulement irriter les parois capillaires du réseau pulmonaire, mais aussi de tous les autres réseaux capillaires, et en particulier les plus fins et les plus riches: ceux des reins, du foie, de la rate. En effet, le courant sanguin essaime le couple « anticorps-antigène » qui n'aboutit à l'agglutination des hématies qu'au bout d'un certain temps (1-2 minutes et plus).

Ces données nous expliquent chacun des signes caractéristiques observés au cours d'une transfusion de sang incompatible; ils sont dominés par le rôle capital du *déséquilibre neuro-végétatif créé et entretenu par l'irritation des terminaisons nerveuses des parois vasculaires :*

Phénomènes vaso-moteurs périphériques (bouffées congestives, pâleur, cyanose du visage. Sueurs).

Phénomènes vaso-moteurs au niveau des poumons (sensation de striction thoracique. Dyspnée. Angoisse).

Phénomènes vaso-moteurs au niveau des reins (douleurs lombaires).

Chute de la tension artérielle.

Collapsus.

De plus, le parallèle entre les recherches expérimentales de VILLARET et JUSTIN-BESANÇON et les accidents de transfusion, peut être poursuivi dans le corollaire par lequel ces auteurs ont prouvé la réalité de leur conception pathogénique :

1° Modifications neuro-végétatives :

une inhibition des 2 nerfs vagues (section chez le lapin) diminue la susceptibilité de l'animal.

une excitation du sympathique (chlorhydrate d'éphédrine) amène les mêmes résultats heureux;

2° Modifications humorales, aussi :

l'acidose (injection intra-veineuse de ClH à 1,5 %) rend l'embolie instantanément mortelle.

l'alcalose (injection intra-veineuse de bicarbonate de soude, 0 gr. 60/kg en solution à 6 %) diminue la gravité des accidents.

Or, que préconisent les auteurs pour éviter les chocs transfusionnels ?

le SULFATE DE SPARTEINE, qui agit par son action paralysante sur le vague;

le CHLORHYDRATE D'EPHEDRINE, qui agit par son rôle d'excitant du sympathique.

Comment évite-t-on le collapsus à un malade soumis à une transfusion incompatible ? Par :

l'ADRENALINE, sympathomimétique par excellence.

Quant aux OPIACES — médication prophylactique préconisée par certains auteurs — on ne sait quelle action leur attribuer :

Agissent-ils comme dépresseurs du système nerveux central, et à ce titre, antidotes du déséquilibre neuro-végétatif ?

Ou bien, camouflent-ils, simplement, la réponse objective du sujet ?

Des recherches, à ce sujet, méritent d'être entreprises, car la connaissance de cette action est de première importance, qui, méconnue, risque, par l'emploi systématique (Jeanneney-Ringenbach) de la morphine, de priver le transfuseur des signes avertisseurs précieux, et de faire encourir, au malade, les accidents du 2e acte, graves si l'hémolyse est importante par la quantité de sang incompatible injecté.

Nous avons déterminé, dans les accidents graves, précoces, de l'injection de sang incompatible, le rôle de l'agglutination. Mais il est bon de savoir qu'ils ne se présentent

pas toujours sous la forme dramatique que nous avons décrite. Mollasson a décrit des « formes latentes » — asymptomatiques, ou seulement marquées par un petit clocher thermique à 38° de courte durée — qui amènent cependant le malade à la 2e phase hémolytique. Nous voyons, dans ce fait, une résistance particulière du système neuro-végétatif qui reste indifférent à l'irritation produite par les agglomérats — qui *pourtant existent*, puisque l'évolution montre une hémolyse plus ou moins grave (et rares sont les cas — si tant est qu'ils existent — d'hémolyse des hématies par un plasma hétérogène, sans leur agglutination préalable).

Nous ne devons pas voir, dans l'agglutination, la seule cause des accidents observés au cours de ces injections de sang incompatible. Si elle en constitue, à notre avis, le substratum physiopathologique principal, il est bon de laisser une place aux anciennes conceptions classiques : au « choc anaphylactique », au « choc colloïdo-clasique », en particulier.

Nous estimons indéniable le rôle mécanique — non pas embolique, mais traumatisant vis-à-vis des terminaisons nerveuses de l'endothélium capillaire — de l'agglutination, mais les agglutinats formés ont une existence éphémère et la destruction de l'hématie survient rapidement, lançant dans la circulation ses produits de désintégration. S'il s'agit des propres hématies du sujet (agglutinées par le plasma incompatible du donneur) ces albumines mises en liberté n'engendrent aucun trouble, car « l'organisme est bien mieux défendu contre la destruction des protéines lui appartenant (et surtout appartenant au sang) et peut bien plus facilement les transformer en produits inoffensifs, que lorsqu'a lieu une destruction des protéines étrangères au corps ou au sang » (Lattes, 11]). C'est cette destruction des protéines étrangères des hématies du donneur

qui favorise le « choc toxique » des auteurs classiques (mis en évidence par certains examens de laboratoire : leucopénie; inversion de la formule; chute de l'indice réfractométrique du sérum).

Ce choc toxique vient intriquer sa symptomatologie à celle du « choc neuro-végétatif », l'*amplifier*, la prolonger, la lier au 2e acte constitué par la « crise hémolytique ».

Il s'agit, une fois de plus, de cette loi biologique, qui fait, d'un phénomène physiopathologique, un phénomène COMPLEXE, dont les facteurs déterminants imposent leurs notes plus ou moins dominantes, mais toujours intriquées entre elles.

Et il est souvent arbitraire de vouloir les dissocier.

B. — L'hémolyse.

La crise hémolytique constitue le deuxième acte du drame séro-globulaire.

Cette phase est caractérisée, surtout, par :

une *hémoglobinurie*,

une *augmentation du taux de la bilirubine dans le sang*,

une *diminution des globules rouges*,

une *diminution de la valeur de l'hématocrite*.

Il est admis que l'hémoglobine joue un rôle certain dans la genèse de l'hépato-néphrite qui survient, alors, dans certains cas, dénoncée par sa pléiade symptomatique classique.

Les travaux expérimentaux d'Aubertin, Lacoste et Castagnou [3] ont mis ce rôle en lumière par une étude histopathologique approfondie des lésions rénales dues à l'injection de solution d'homo- ou d'hétérohémoglobine chez le chien. Ces auteurs n'ont jamais noté de « choc hémolytique » au cours des injections de ces solutions d'hémoglobine : « Tous les chiens supportèrent très bien, sur le moment, l'injection d'hémoglobine ». Ceci vient confirmer

notre hypothèse du rôle majeur de l'agglutination dans les accidents *immédiats* dus à des transfusions hétérologues, par élimination du rôle de l'hémolyse dans ces mêmes accidents comme le concevaient la plupart des auteurs classiques.

Le rôle de l'hémolyse ne se manifeste qu'au deuxième acte, amenant des troubles de l'état général, de l'oligurie, et même de l'anurie, dans certains cas, comme l'ont exclusivement constaté Aubertin, Lacoste et Castagnou.

Quant au substratum anatomique, il est constitué par des lésions de néphrite épithéliale aigue ou chronique, auxquelles se superposent des oblitérations de la lumière des tubes urinifères par les déchets non éliminés « qui compromettent mécaniquement le fonctionnement rénal ».

Ce rôle mécanique est, par les auteurs actuels, dévolu à la précipitation, en milieu acide, de l'hémoglobine en cristaux d'hématine. A son tour cette obstruction mécanique va aggraver les lésions dégénératives de l'épithélium rénal. Les mesures prophylactiques couramment employées apportent à cette conception une preuve d'une certaine valeur, qui, par alcalinisation du sujet (par voie orale, et surtout veineuse) évitent des lésions rénales graves.

EN RESUME :

Les agglutinines et les agglutinogènes, en général, sont susceptibles d'engendrer des accidents transfusionnels immédiats par incompatibilité séro-globulaire. Ces accidents se traduisent par :

1° un syndrôme neuro-végétatif, avec troubles vasomoteurs plus ou moins dramatiques;

2° un syndrôme hémolytique secondaire, conduisant à une néphropathie plus ou moins discrète et plus ou moins latente.

Le syndrôme neuro-végétatif précoce est dû, à notre avis, autant au choc toxique et au choc colloïdo-clasique, classiques, qu'à une irritation des terminaisons nerveuses des endothéliums capillaires par les agglutinats eux-mêmes.

Quant à la néphropathie secondaire, si elle est bien due à l'élimination plus ou moins laborieuse et traumatisante de l'hémoglobine mise en liberté par les hémolysines congénères des agglutinines actives du premier syndrôme, elle relève, pour une certaine part, des spasmes vasculaires de ce premier syndrôme, qui ont préparé le terrain à l'action des divers déchets hémolytiques.

TROISIEME CHAPITRE

Intérêt biologique général des agglutinines dans le domaine de la transfusion

Les agglutinines du sang humain ont donné un nouvel essor pathogénique à certains chapitres de la Pathologie et de la Génétique, mais leur intérêt fondamental réside dans la transfusion sanguine — c'est celui que nous étudierons.

LES TESTS DE COMPATIBILITE

Pour qu'une transfusion sanguine soit inoffensive — compte tenu de l'indication, de la technique de cette transfusion et de l'innocuité physico-chimique du produit injecté — il importe, avant tout, que les sangs, mis en présence *in vivo*, soient « compatibles » au sens biologique du mot. Nous n'avons en vue, ici, que la compatibilité séro-globulaire — relevant de l'agglutinologie — et non les diverses et complexes compatibilités plasmatiques (décrites par Moureau [54]), dont le rôle, d'ailleurs, s'avère, chaque jour de plus en plus important, mais qui ne dépendent ni des agglutinines, ni des agglutinogènes, seuls facteurs d'individualisation dont nous nous sommes proposés l'étude.

La conception classique admet que, au cours d'une transfusion, *LE DANGER RESIDE DANS L'HETEROGENEITE DU PLASMA RECEVEUR ET DES HEMATIES TRANSFUSEES*. L'action inverse, du plasma incompatible du donneur sur les hématies du receveur, se montre, le plus souvent, sans danger, car les agglutinines de ce plasma se trouveraient largement diluées, dès leur introduction dans le courant circulatoire du receveur, et, ainsi rendues inactives vis-à-vis des hématies de ce receveur, porteuses, néanmoins, de l'antigène sensible correspondant.

Aussi, est-ce dans cet esprit que le qualificatif de *DONNEURS UNIVERSELS* a été attribué aux sujets du groupe 0, malgré la présence des 2 agglutinines anti-A et anti-B; et celui de *RECEVEURS UNIVERSELS* à ceux du groupe AB dont le plasma est – dans le système AB0 — dépourvu d'agglutinines.

1° LES TESTS DE COMPATIBILITE DIRECTS

Puisqu'il est *nécessaire* qu'il y ait compatibilité entre les sangs mis en présence, il semble que l'épreuve la plus sûre soit de contrôler, *in vitro*, avant la transfusion, le comportement de ces deux sangs. Aussi rappellerons-nous — mais *pour la condamner* — l'épreuve de Nurnberger, dite « épreuve des 3 gouttes » :

1 goutte de *sang* du receveur
+1 goutte de citrate de soude
+1 goutte de *sang* du donneur.

Tzanck [68, 69] rejette formellement cette technique par les arguments suivants : « L'agglutination renseigne autant sur l'incompatibilité du sérum du donneur vis-à-vis des globules du receveur que du sérum du receveur vis-à-vis des globules du donneur. Théoriquement, cette épreuve (considérée par certains comme le test de la « sécurité maxima ») risquerait de priver le technicien des donneurs

universels, lorsqu'on se trouve en présence de sujets qui ne le sont point. Pratiquement, l'agglutination est très rarement observée. Frappés par cette constatation, nous avons délibérément mis en présence les sangs de sujets de groupes manifestement incompatibles : II + III, I + IV, III + V, etc., soit toutes les inter-réactions possibles. Or, en pareilles circonstances, nous avons noté que les sangs mélangés restaient presque constamment homogènes. LE PLUS SOUVENT CETTE TECHNIQUE ABOUTIT A DES RESULTATS ILLISIBLES ».

Mais puisqu'il est *suffisant* que le *sérum du receveur soit indifférent vis-à-vis des globules du donneur*, il semble qu'il faille simplement contrôler l'activité biologique de ce sérum sur un échantillon de globules du donneur éventuel.

En réalité :

1° cette épreuve (Epreuve de JEANBREAU) est pratiquement souvent irréalisable, du fait de l'urgence fréquente des transfusions « chirurgicales ». L'obtention d'un sérum demande, en effet, un certain temps. On a paré à cet inconvénient, en recueillant le sang du receveur sur eau distillée, qui a pour effet d'en hémolyser les globules. Pour rendre le mélange iso-tonique, on ajoute, après laquage des hématies, une certaine quantité de solution de Cl Na (Technique de SOULAGE [65]). Mais, alors, la réaction a lieu non plus avec le sérum, mais un plasma hémolytique, solution complexe de constituants chimiques, sériques et globulaires; elle n'est plus aussi « pure »; elle a perdu de sa sûreté; elle peut être faussée, comme l'épreuve des 3 gouttes du NURNBERGER.

2° Le sérum « frais » (aussi bien que le plasma récemment recueilli) est doué de propriétés particulières qui favorisent la PSEUDO-AGGLUTINATION. Ce phénomène, en imposant pour une incompatibilité, fait éliminer des donneurs convenables — d'où perte de temps —.

3° Le sérum du receveur — et c'est, là, l'objection la plus grave — est un sérum PATHOLOGIQUE — surtout dans les cas de transfusions médicales, qui sont, en pratique, les seuls cas où l'épreuve de JEANBREAU soit effectuée —. Les agglutinines de tels sérums peuvent avoir « souffert » de l'état morbide dont est atteint le sujet. Le taux d'agglutination de ce sérum a pu varier dans de fortes proportions — au point que certains de ces cas avaient fait poser aux anciens auteurs l'hypothèse de changement de groupe au cours d'états pathologiques —. Le plus souvent le taux agglutinant est diminué, et le test habituel sur lame *est insuffisant* à mettre en évidence des agglutinines qui ne pourraient manifester leur présence qu'après un contact prolongé avec les globules à tester, séjour à l'étuve à 37°, séjour à la T° du Laboratoire, séjour à la glacière, et après centrifugation.

Si bien que ces épreuves de compatibilité directe, dans *les conditions défectueuses* où elles sont réalisées pratiquement, ne sont pas — comme on pourrait s'y attendre théoriquement — l'image exacte du comportement des sangs mis en présence, *in vivo*, lors de la transfusion.

Aussi, a-t-on recours à un intermédiaire, le *SERUM-TEST*, dont l'activité — éprouvée — est connue et surveillée par le Biologiste.

2° LES TESTS DE COMPATIBILITE INDIRECTS : LES SERUMS-TESTS

Les sérums-tests utilisés sont :

ou bien des *iso-sérums humains*,

ou bien des *immuns-sérums d'origine humaine* ou *d'origine animale*.

A) — **Les iso-sérums tests humains.**

Ce sont les plus couramment employés pour la détermination des groupes du système AB0.

Les sérums humains sont aptes à leur rôle de « test » par la présence spontanée, normale,

— d'agglutinine anti-A, pour ceux des sujets du gr. B,

— d'agglutinine anti-B, pour ceux des sujets du gr. A.

Pour contrôle, on utilise (Tzanck), de plus, un sérum du groupe 0 : possédant les 2 agglutinines anti-A et anti-B, il doit agglutiner le sang d'un individu dont les hématies ont déjà été agglutinées par l'un ou par l'autre des deux autres sérums.

Nous rappellerons que ces sérums-tests doivent posséder un titre agglutinant élevé — et, pour cela, être sélectionnés. On n'utilisera, ainsi, que ceux dont le titre (déterminé par la méthode classique des dilutions successives) est *au moins de 1/64*.

Ce taux est aisément rencontré pour les sérums *alpha* (du groupe B) — qui atteignent souvent 1/128 et 1/256 —. Mais les sérums *bêta* (du groupe A) ne titrent guère plus que ce taux limite — oscillant, le plus souvent, entre 1/16 et 1/64 —, de même que l'agglutinine anti-B du groupe 0 (1/16 à 1/128). Il est donc bon, puisqu'à la limite de l'utilisation, d'en vérifier le taux assez fréquemment, au cours de leur conservation.

Cette conservation des sérums-tests AB0 nous semble être la meilleure en petites ampoules de verre étiré, d'une capacité de 1/2 à 1 cc. au plus, maintenues à la glacière, à + 2-+ 4°, car nous avons constaté le fait suivant :

sérum-test anti-B, conservé à la glacière :

FLACONS 30 cc. Au bout de 5 mois, le titre est passé de 1/256 à *1/4*.

AMPOULES 1/2 cc. Au bout de 5 mois, le titre n'a pas varié, *1/256*.

Les sérums-tests utilisés au Laboratoire de l'Hôpital Saint-André titrent (9-9-46) :

anti-A	1/512
anti-B	1/256
anti-A du groupe 0	1/256
anti-B du groupe 0	1/128

C'est la difficulté de trouver des sérums-tests puissants qui a conduit à la préparation et à l'utilisation des immuns-sérums.

B. — **Les immuns-sérums.**

a) *d'origine humaine*

Ils sont prélevés chez des sujets

artificiellement immunisés par des injections d'antigène correspondant (sang du groupe A injecté à un sujet du groupe B, et inversement),

ou *accidentellement* immunisés par des transfusions incompatibles.

On obtient de la sorte des sérums excessivement puissants, dont le taux atteint 1/2048 et 1/4096.

b) *d'origine animale*

Prélevés chez des lapins immunisés par des injections intra-péritonéales de globules rouges humains A et B, ces sérums sont adsorbés par des globules du groupe 0 qui éliminent les hétéro-agglutinines (Technique de Dujarric de la Rivière et Kossovitch [20]).

Ici encore, les sérums-tests obtenus sont puissants, mais leur préparation longue et délicate n'entre pas dans le domaine courant du laboratoire d'analyse biologique, du moins quant aux tests des groupes AB0. En effet, la mise en évidence des agglutinogènes autres que A et B nécessite, à coup sûr, l'utilisation d'immuns-sérums — puisque leurs

agglutinines correspondantes n'existent pas normalement dans le plasma humain —. Mais on a toujours recours, si cela est possible, de préférence, aux immuns-sérums d'origine humaine.

3° METHODE PRATIQUE ET RATIONNELLE DE DETERMINATION DES GROUPES

En pratique, on utilise donc les sérums d'origine humaine (iso- ou immuns-sérums), et les réactions d'agglutinations sont faites sur lame ou sur carton.

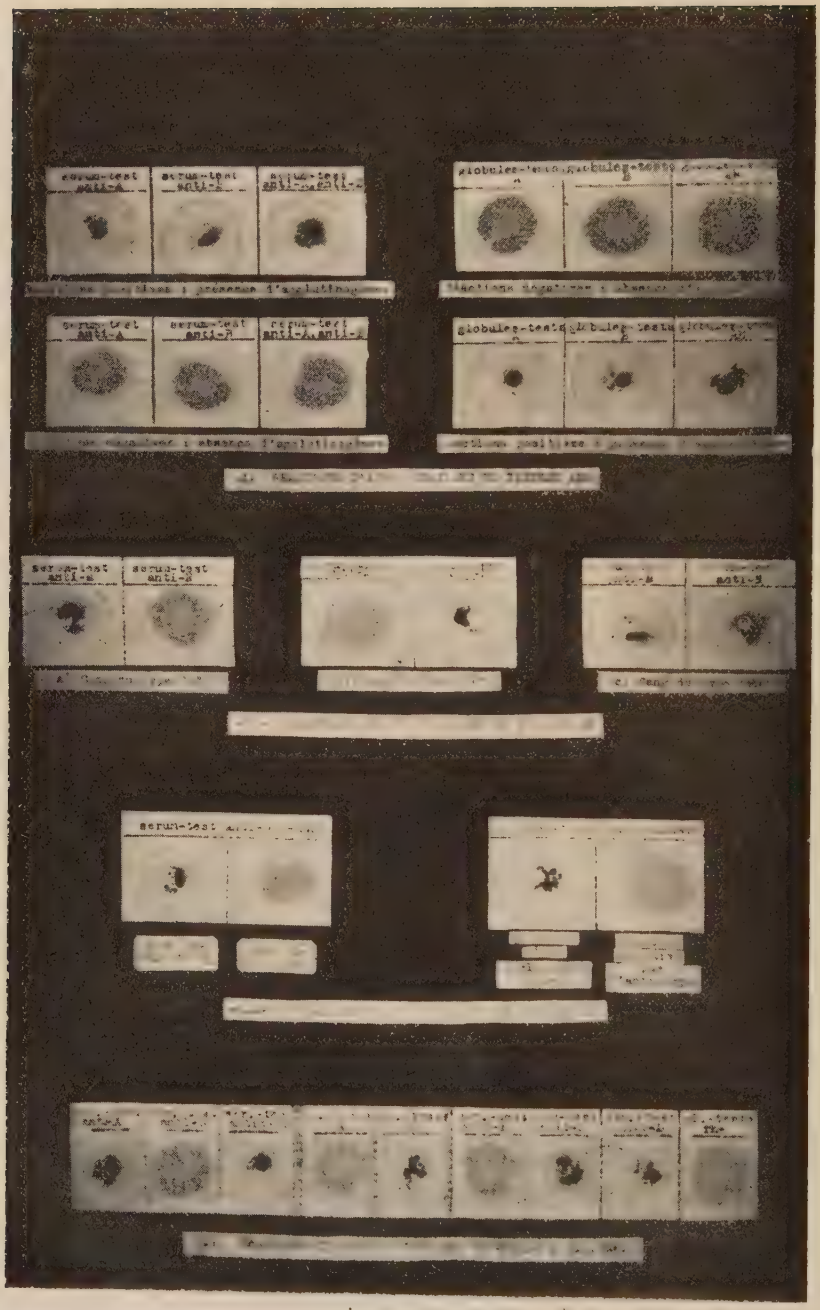
Telle est la méthode de BETH-VINCENT-TZANCK, dont la réalisation, tout à fait courante, ne mérite pas, ici, de mention spéciale, si ce n'est le rappel de la notion capitale du rapport des volumes « globules/sérum » :

1 goutte de la suspension : « 1 goutte de sang dans 2 cc. d'eau physiol. 0,9 % »
+1 goutte sérum-test.

Nous avons remarqué que, dans cette épreuve de BETH-VINCENT, les opérateurs ne respectaient pas toujours cette proportion, et s'exposaient ainsi à des difficultés d'interprétation des résultats — si ce n'est à des erreurs —.

D'ailleurs, nous préférons la méthode de M. MOUREAU, calquée sur l'épreuve de SCHIFF, en tubes à hémolyse, mais encore plus nette dans ses résultats. M. le Docteur SERVANTIE, qui a eu l'occasion de la voir utiliser par M. le Professeur MOUREAU, lui-même, à Liège, a pu en rapporter la technique au Laboratoire de Biologie de l'Hôpital Saint-André, où nous l'avons pratiquée avec succès.

1er temps : dans un tube à hémolyse :
1 goutte de sérum-test
+1 goutte de suspension globul. 2,5 %.
Laisser au repos 30'.



Réactions d'agglutinations par la technique de Moureau.

2e *temps :* centrifuger quelques secondes :

lancer la centrifugeuse à 1.000 t/m., couper le courant dès qu'elle a atteint son régime.

3e *temps :* remettre *délicatement* le culot en suspension.

4e *temps :* renverser le contenu du tube sur un papier buvard blanc épais, à trame peu serrée.

Résultats :

— Le liquide est absorbé par le papier-buvard, en laissant une légère auréole rosée :

AGGLUTINATION NEGATIVE

— Le liquide est absorbé, mais il persiste des GRUMEAUX + ou — épais, toujours nettement visibles, à la surface du papier-buvard :

AGGLUTINATION POSITIVE.

Cette méthode est valable pour toutes les réactions d'agglutinines.

Sa technique s'inspire des conditions les plus rigoureuses d'un examen agglutinologique.

La feuille de papier-buvard, conservée, est un témoin du résultat observé.

REMARQUE : Nous proposons de sensibiliser encore cette méthode, nous inspirant des récentes découvertes de Wiener (cf. infra, p. 91), en mettant les globules-tests (ou à tester) en suspension, à 2,5 %, non pas dans le sérum physiologique (solution saline à 0,9 %), mais dans un plasma humain du groupe AB — dépourvu d'anticorps —.

EN RESUME :

L'intérêt général des agglutinines et des agglutinogènes réside dans la possibilité de leur dépistage au moyen de globules tests sensibles et de sérums tests actifs.

Ces réactions d'agglutination, *in vitro*, doivent être réalisées avec une technique rigoureuse — telle que la technique de MOUREAU, que nous décrivons, dont la sensibilité et la netteté dans ses résultats mettent le Biologiste à l'abri de toute erreur due à une insuffisance du pouvoir agglutinant du sérum examiné, ou à une faible agglutinabilité des hématies à tester.

C'est par cette seule technique, en particulier, que doit être pratiquée l'épreuve de JEANBREAU, dite de compatibilité directe, qui met en présence, d'une part, le sérum du donneur et les hématies souvent altérées du receveur, d'autre part, les hématies du donneur et le plasma (ou le sérum) du receveur, à titre agglutinant souvent faible.

QUATRIEME CHAPITRE

Rôle et intérêt transfusionnels particuliers de certaines agglutinines

1° LES AGGLUTININES ANTI-A ET ANTI-B

Les donneurs universels dangereux.

1° *Définition*

Les donneurs de sang du groupe 0, par l'absence de faculté agglutinable de leurs hématies, et pour les raisons exposées précédemment, sont qualifiés de DONNEURS UNIVERSELS.

Il est certain que l'existence de tels donneurs universels (les individus du groupe 0 représentent environ 40 à 45 % de la population) a permis l'extension de la transfusion sanguine à une aussi grande échelle que dans la récente expérience de la guerre 39-45. Aujourd'hui, la plupart des centres de transfusion, et, en particulier, les centres de sang conservé, utilisent presque exclusivement les sangs du groupe 0, dont le groupage a été soigneusement déterminé au Laboratoire, évitant, ainsi, dans les urgences chi-

rurgicales, la perte de temps nécessitée par la recherche du groupe du receveur.

Mais depuis longtemps, et ceci n'a fait que s'accuser avec l'augmentation du nombre des transfusions, on vit survenir des accidents — plus ou moins rares, plus ou moins bénins — à la suite de transfusions de tels sangs « universels » à des receveurs d'un groupe différent. Il était logique d'accuser les anticorps de ces sangs 0 : on estima que l'axiome : « seule la lyse des globules rouges du donneur est dangereuse pour le receveur » n'était pas toujours exacte, et que les agglutinines anti-A et anti-B, présentes dans le plasma des sangs du groupe 0, agglutinaient, et cela non impunément, dans certains cas, les globules des receveurs A, AB, B.

Et en 1923, Levine et Mabee [42], en 1926, Freeman et Whitehouse [21], créaient le terme de « *Dangerous universal donnor* ».

Qu'était, pour eux, un donneur universel dangereux ?

C'est un donneur du groupe 0 dont le taux des agglutinines anti-A et anti-B est élevé.

Pendant longtemps, le chiffre de ce taux n'a pas été précisé; et, pourtant, les observations abondent dans la littérature. Rappelons les cas cités ou relevés par Hesse [24], Halter [23], Moskalenko [48], Muller et Balgairies [55], Blain, de Montis et Delahaye [47], etc... En réalité, ces observations ne sont pas probantes, car leur étude biologique n'a pas été approfondie.

Ou bien le groupe du receveur n'est pas précisé, et il peut très bien être, lui aussi, 0.

Ou bien ce taux « élevé » d'agglutinines n'est pas donné.

Ou bien la méthode de titrage employée n'a aucune valeur.

Ou encore, et surtout, la présence d'anticorps irréguliers chez le receveur n'a pas été recherchée.

Nous donnerons pour exemple le cas Muller et Balgairies (*Compte rendu de la Société de Biologie*, 1936, 126, 1447) :

> Le douanier D... entre le 24 juillet 1935 à l'Hôpital militaire de Lille, atteint d'une maladie de Biermer.
>
> Le 28 juillet, une numération globulaire montre : 1.830.000 globules rouges.
>
> On fait une transfusion de 100 cc. de sang d'un donneur universel : la transfusion est bien supportée.
>
> L'anémie s'accentuant (780.000), le 2 août, on lui transfuse 150 cc. de sang grâce à un *deuxième* donneur universel : choc particulièrement impressionnant survenu 20' après l'injection (agitation, frissons, tremblement, accélération du pouls, faciès plombé) d'allure extrêmement alarmante, pendant 1 heure.
>
> On a titré les agglutinines des deux donneurs :
>
> le 1er donneur : anti-A 1/512, Anti-B 1/512.
>
> Le 2e donneur : anti-A 1/2048, anti-B 1/1024.
>
> Le 8 août, 3e transfusion, avec un donneur A (150 cc.), bien supportée.

Cette observation semble catégoriquement plaider en faveur du taux élevé des agglutinines du 2e donneur, comme responsable de l'accident enregistré. Mais en réalité, le taux des anticorps du 1er donneur n'est-il déjà pas élevé (puisque certains auteurs sont allés jusqu'à admettre un taux de 1/100 comme dangereux) ? D'autre part, comment se comportait le plasma de ce receveur, par surcroît biermerien, vis-à-vis des globules du 2e donneur ?

2° *Historique*

Et il en est ainsi de la précision des observations des auteurs précités.

Pourtant des explications et des conclusions ne manquèrent pas d'être apportées.

On relève, partout, le même « leit-motiv » : Si les agglutinines des sangs du groupe 0 n'engendrent aucun trouble dans la plupart des transfusions à des receveurs d'un groupe différent, c'est qu'il est rare de trouver des sangs 0

à titre élevé d'agglutinines, et que, dans ces conditions, ces anticorps sont dilués, noyés, dans la masse sanguine du receveur, où ils sont rapidement neutralisés par ses antigènes somatiques. Mais que leur taux s'élève, et que le receveur soit un grand anémique, alors elles deviennent aggressives et amènent les troubles observés.

Nous citerons :

Halter [23]. « Il faut tenir compte du rapport de la masse du sang transfusé et de la masse du sang circulant du receveur, et surtout du titre des agglutinines sériques du donneur par rapport aux globules rouges du receveur. Si le taux est bas (1/16) le danger d'agglutination rétrograde n'est pas grand ».

Wildegans [80]. « Les donneurs universels du groupe 0 sont dangereux parce qu'on trouve souvent dans leurs sangs des iso-hémolysines qui peuvent être très actives, surtout vis-à-vis d'un sang A ».

Dahr n'accepte pas que les sujets AB soient considérés comme receveurs universels et ceux du groupe 0 comme donneurs universels. « Le sang du donneur 0 peut être utilisé sans danger uniquement dans les cas où son titre est faible ».

Et en accord avec leurs idées, les auteurs allemands (Hesse, 1938) éliminent tout donneur universel dont le taux d'agglutination dépasse 1/16. Ils vont même jusqu'à exiger l'égalité de groupe pour toute transfusion.

De leur côté, les Américains (Levine, Mabee, Coca, 1923) éliminent un donneur du groupe 0 dont le sérum dilué au 1/10 agglutine une suspension à 25 % d'hématies du receveur.

En France, en 1932, P.-Emile Weill et Maurice Lamy [78] déclarent que « certains plasmas possèdent un taux d'agglutinines extrêmement élevé; on conçoit qu'ils puissent être particulièrement aggressifs, surtout quand on opère une transfusion très abondante chez un sujet saigné

par une hémorragie massive ». Et ils poursuivent : « Il y a donc lieu de mesurer chez les sujets du groupe IV (Moss) le taux des agglutinines, et d'écarter ceux d'entre eux qui possèdent des agglutinines de titre trop élevé, et dont l'utilisation, au moins dans certaines conditions, est susceptible d'entraîner des accidents ».

Farjot et Spriet, dans les *Annales de Médecine Légale*, en 1934, recherchent le taux moyen des agglutinines des sérums du groupe 0, et ils estiment que ce taux s'élève normalement, couramment, jusqu'à 1/2000. Ils ont rencontré 1 cas, sur 50, où l'agglutinine anti-A était de 1/4000. Ils concluent : « Nous supposons que c'est ce taux qui doit se retrouver chez les donneurs dangereux ».

En 1935, dans une revue des « Réactions sanguines paradoxales » Simonin [64] aborde la question du donneur universel dangereux, et reprend, lui aussi, pour l'expliquer, la théorie de la diminution de la masse sanguine du receveur après une hémorragie abondante — « la dilution n'étant plus suffisante » — et de la richesse du sérum en anticorps *alpha* ou *bêta*. Mais quelque scepticisme se glisse dans ses conclusions : « Très vraisemblable dans certains cas, cette pathogénie n'est pas acceptable pour expliquer les phénomènes de choc qui apparaissent après une seule injection de quelques centimètres cubes de sang 0 (3 cc. dans une observation de Tzanck) ».

Mlle Kuhlmann, dans le *Strasbourg Médical* du 5 février 1936, déclare elle-même qu'« il est certain que les agglutinines très actives du sérum du donneur peuvent être nocives pour le receveur ». Et de préconiser avec Schiff [67] la technique de Coca qui est une épreuve de compatibilité croisée tenant compte du rapport de la quantité de sang injectée et de la masse sanguine du receveur (1/30). Mais devant la difficulté d'une telle épreuve — irréalisable dans la plupart des cas d'urgence — elle propose la méthode allemande d'élimination des donneurs du groupe 0

dont le taux des agglutinines dépasse *1/2000* (taux rapporté par Farjot et Spriet).

Il est curieux de noter, dès lors, l'évolution des théories pathogéniques proposées.

Déjà, Benda et Coro del Pozo [5] avaient mis en doute la seule action agressive des agglutinines du sérum du donneur dans les accidents de transfusion par donneurs universels, et voyaient dans les incompatibilités possibles une « *instabilité sanguine* » : « L'instabilité sanguine, dont on ne peut donner une définition que par des moyens détournés, paraît, en somme, influencée par un certain nombre de facteurs : pouvoir agressif du sérum du donneur, pouvoir agressif du sérum du receveur, ou sensibilisation des globules rouges de ce dernier. Ces trois facteurs plus ou moins intriqués, seront responsables, les uns ou les autres, suivant les cas, des divers accidents observés ».

Et, pour eux, cette instabilité sanguine (Tare séro-globulaire liée à des troubles morbides tels que des affections hépatiques ou sanguines) engendrerait un phénomène de « rassemblement globulaire » intermédiaire entre l'« agglutination légitime » et l'« agglutination illégitime » (ou pseudo-agglutination).

Moureau, qui rappelle [51] ces hypothèses, n'y ajoute, en 1936, aucune foi, et déclare qu'« il est vraiment difficile d'admettre une telle façon de voir ». Il n'a pas encore pris nettement position, et pour lui : « l'incompatibilité *peut* apparaître après une transfusion au cours de laquelle un donneur universel *dit* dangereux a été utilisé : il y a lieu, dès lors, de n'employer les donneurs 0 que pour les transfusions urgentes ».

Ce n'est qu'en 1938 [52] avec Balgairies et Christiaens, qu'il déniera toute action néfaste des agglutinines à taux élevés dans les accidents de transfusion dûs aux donneurs du groupe 0. Etudiant le comportement des agglutinines dans le système circulatoire du receveur, Moureau prati-

qua 8 transfusions systématiques de sangs du groupe 0 dont le taux des agglutinines anti-A étaient entre 1/16 et 1/1024, à des receveurs du groupe A (notamment le taux d'un des donneurs était de 1/512 et un autre de 1/1024). « Les quantités de sang injectées variaient de 250 à 650 cc. La durée de l'injection fut de 12 à 40' ». AUCUN ACCIDENT NE FUT OBSERVE.

Jeanneney et Ringenbach [32], ne croient pas à la nocivité de certains donneurs universels : « Il semble en réalité que le taux élevé des agglutinines du sérum du donneur n'intervienne pas dans la genèse des accidents; il n'y aurait donc pas de donneurs universels dangereux, mais seulement des transfusions de sang dangereuses avec un donneur universel, du fait du receveur ».

Jeanneney et Ringenbach admettent la théorie du « sang instable » de Benda, et proposent, eux-mêmes, d'expliquer les accidents transfusionnels par « une modification possible du pouvoir osmotique du sang » amenant un état de choc, lequel ils auraient eu l'occasion d'enregistrer par des courbes de densité sanguine. Ils envisagent, aussi, une relation entre « les charges électriques des sangs mis en présence » et les réactions transfusionnelles.

3° *Position de la question*

Nous venons de longuement relater l'évolution des idées que les auteurs ont exprimé devant le fait paradoxal du donneur universel dangereux.

Nous n'avons, certes, pas cité tous les auteurs qui ont abordé la question, mais les faits que nous avons rapportés reflètent bien la tendance générale : après l'affirmation, en 1923, du donneur universel dangereux, le doute s'est de plus en plus insinué dans l'esprit des chercheurs, qui, n'ayant pas de base solide pour étayer leur croyance, en

vinrent, en 1940, à ne plus parler que du « donneur *dit* dangereux ».

Telle est la position du problème.

On ne saurait prendre parti sans étudier les recherches fondamentales de Moureau, d'une part, et de Tisdall d'autre part.

Les conclusions des travaux de ces deux auteurs sont à un tel point dissemblables et opposées que nous estimons indispensable de rapporter, ici, leurs protocoles expérimentaux, afin de les discuter, les critiquer, et, en conclusion, prendre parti.

4° *Recherches expérimentales de Moureau*

Moureau, en 1945, étudie, dans un Mémoire sur les Réactions post-transfusionnelles [54], la « *Notion du donneur universel dangereux* ».

Après avoir montré les bases peu solides et les divergences de vue des auteurs sur la notion du donneur universel dangereux, il précise les données de ses recherches personnelles qui ont eu pour but de savoir :

« — Si parmi 100 donneurs universels choisis dans un service de transfusion, il en était qui possédaient un taux anormalement élevé d'agglutinines anti-A ou anti-B.

— Si lors de transfusions exécutées avec de tels donneurs, il se produit des accidents attribuables à ce facteur.

— Si, lors des transfusions pratiquées au moyen de donneurs universels, les agglutinines anti-A et anti-B étaient uniquement fixées sur les hématies des malades, lorsqu'ils sont des groupes A, B ou AB ».

a) 1er temps : *Taux des agglutinines de* 100 *donneurs universels.*

Nous préciserons la technique de titrage de Moureau afin de la comparer avec celle de Tisdall, et nous mettre dans les mêmes conditions expérimentales.

« *Technique.* — A 2/10 cc. de sérum agglutinant dilué suivant la progression habituelle 1/2, 1/4, 1/8, etc., on ajoute 2/10 cc. de suspension physiologique à 2,5-3 % d'hématies. Sérum et hématies sont laissés en contact pendant une demi heure, puis les tubes contenant le mélange sont centrifugés à 2.000 tours/minute environ, pendant 1 minute. Les hématies étalons A1 et B utilisées ont été les mêmes pendant toute la durée de nos essais. Jamais ces hématies n'avaient été prélevées depuis plus de 24 heures ».

Moureau donne un tableau récapitulatif des taux trouvés. Il en résulte que 28 % des sérums examinés avaient un titre d'agglutinines anti-A $\geq$ 1/512, et 11 % un titre d'agglutinines anti-B $\geq$ 1/512, d'accord en cela avec les auteurs classiques.

b) 2e temps : *Essais de transfusions.*

« Nous avons délibérément », écrit Moureau, « effectué des transfusions avec des donneurs universels possédant des agglutinines anti-A puissantes (1/1024 et au delà). Nous avons choisi des malades du type A1. Nous avons évité de transfuser des personnes atteintes d'affections sanguines graves (anémies pernicieuses, leucémies, syndrômes hémogéniques ou hémotrypsiques, anémies splénomégaliques, etc., à cause de leur sensibilité particulière aux transfusions. Toutes les prises de sang ont été pratiquées chez des donneurs à jeun, le sang injecté étant citraté à 5 % . 20 transfusions ont été réalisées ».

Nous en rapportons le détail dans le tableau II.

« L'examen des urines après la transfusion n'a jamais montré de traces d'albumine ni d'hémoglobine, sauf dans l'observation 20, où la présence de ces éléments avait déjà été reconnue avant la transfusion, en raison même de l'affection dont souffrait le patient.

« Enfin nous avions pris la précaution de pratiquer, avant l'injection de sang, une épreuve de compatibilité

TABLEAU II

	TAUX AGGLUTINANT ANTI-A.	QUANTITÉ DE SANG TRANSFUSÉE	DIAGNOSTIC DE L'AFFECTION	REACTIONS ENREGISTRÉES
		cc.		
1	1/1024	500	Anémie posthémorragique.	*T° 37° 1*
2	1/1024	500	Sarcome de la jambe.	—
3	1/2048	500	Ulcère gastrique.	—
4	1/1024	450	Hématémèse due à un cancer pylorique.	*T° 37° 5 légère tachycardie*
5	1/1024	500	Ostéomyélite chronique + anémie.	—
6	1/1024	500	Métrorragies de la ménopause	—
7	1/1024	475	Epistaxis grave.	—
8	1/2048	500	Anémie suite de fausse-couche	*T° 37° 2*
9	1/1024	500	Hématémèse par ulcus.	—
10	1/4096	500	Anémie suite de cancer rectal.	—
11	1/1024	450	Sarcome abdominal.	—
12	1/1024	500	Fibrome utérin.	*T° 37° 5, pouls 120 chute tension 15/11 à 14/9*
13	1/1024	450	Anémie aiguë post-traumatique.	—
14	1/1024	500	Anémie aiguë post-traumatique.	—
15	1/4096	500	Furonculose chez un anémique.	*Chute définitive de la T° oscillant entre 37° et 38°.*
16	1/2048	450	Cancer pylorique.	—
17	1/1024	500	Anémie + Tuberc. rénale.	—
18	1/1024	475	Anémie aiguë post-traumatique.	*Frissons, T° 37° 9*
19	1/2048	500	Cancer colique.	—
20	1/2048	475	Hématurie par cancer vésical.	—

directe exécutée entre le sérum du receveur et les hématies du donneur.

« ...Lors de nos essais menés dans des conditions telles que nous avions toutes les chances d'observer des incidents, NOUS N'AVONS EFFECTIVEMENT CONSTATE AUCUNE REACTION NOTABLE. Il y a là une contradiction flagrante entre les résultats malheureux observés par divers auteurs et par nous-mêmes ».

c) 3e temps : *Comment et où sont fixées les agglutinines introduites dans le système circulatoire du receveur hétérologue ?*

Cette série de recherches a été effectuée antérieurement, et nous avons eu l'occasion de la mentionner ici-même (cf. supra).

En voici les résultats :

« Jamais au cours de trente dosages, nous n'avons découvert la moindre trace d'agglutinine anti-A libre dans les plasmas des malades A ».

« Le tamponnement des agglutinines anti-A par les organes des personnes A, joue un rôle indubitable lors des transfusions ».

Et enfin : « Une transfusion de 500 cc. de sang pratiquée chez un malade du type A1 avec un sang de donneur universel dont l'agglutinine anti-A est extrêmement active (1/4000) ne donnerait lieu à un début d'agglutination que si le nombre des hématies de ce patient était inférieur à 250.000 par mm3.

« De telles circonstances ne seront pratiquement jamais réalisées, car il faudrait trouver un anémique ne possédant plus que 250.000 hématies, cas extrêmement rare, qui serait transfusé par hasard avec un donneur dont l'agglutinine anti-A atteint le taux de 1/4000, soit 1 % des donneurs universels ».

Aussi, d'une façon formelle, Moureau conclut : « *C'est pourquoi nous pensons que l'hypothèse de l'action aggres-*

sive des agglutinines anti-A et anti-B des donneurs universels ne doit pas retenir davantage l'attention. A notre avis et d'après notre expérience personnelle, IL N'Y A PAS DE DONNEURS UNIVERSELS DANGEREUX PAR LEURS AGGLUTININES ANTI-A ET ANTI-B ».

5° *Recherches expérimentales de Tisdall et Garland*

De ces recherches expérimentales et de ces conclusions catégoriques, nous rapprocherons maintenant l'expérience de Tisdall et Garland [66].

Dans des conditions à peu près semblables à celles de Moureau, Tisdall et Garland ont étudié les « effets de la transfusion de sang du groupe 0 à titre élevé d'agglutinines chez des receveurs des autres groupes sanguins ».

Les données du problème, sont, dans ce Mémoire, posées de la même façon que dans l'étude de l'auteur belge : après avoir rappelé l'inexactitude et la contradiction des observations publiées antérieurement, ils précisent que leur étude est destinée à :

« — Déterminer la fréquence des sangs ainsi appelés « dangereux » par leur titre élevé d'agglutinines,

« — et enregistrer les effets de transfusion de tels sangs à des receveurs incompatibles ».

a) 1er temps : *Taux des agglutinines des donneurs universels.*

Les titrages ont porté sur *1650* sérums du groupe 0. Voici la technique utilisée :

Technique. — « Par dilutions successives au sérum physiologique, une série de tubes de Kahn contient les dilutions de sérum à titrer, étagées de 1/40 à 1/2560. A II gouttes de chacun de ces sérums dilués, on ajoute II gouttes d'une suspension à 2 % en sérum physiologique de globules A ou de globules B. Les tubes sont soigneusement agités et laissés au repos à la température du Labo-

ratoire, pendant 15', puis ils sont centrifugés pendant 2', à 2.000 tours/minute, et l'agglutination est alors recherchée macroscopiquement ».

Les hématies étalons ont été prélevées extemporanément à partir de sangs A et B, récemment recueillis chez 5 sujets. Aucune différenciation n'a été faite entre les globules A1 et A2.

Ces épreuves de titrage ont montré que 22,7 % des sérums avaient un titre d'agglutinines anti-A ou anti-B ≧ 1/640.

b) 2e temps : *Essais et effets des transfusions.*

Pour se mettre à l'abri de toute réaction hémolytique due aux globules du donneur du fait de la présence d'anticorps insoupçonnés dans le plasma du receveur, Tisdall fit des transfusions de *plasma* du groupe 0. « Le taux des agglutinines des plasmas transfusés variaient entre 1/400 et 1/4000 ».

Les receveurs furent choisis parmi des volontaires du pénitencier de l'Etat de Colorado.

C'étaient des sujets en bonne santé, des groupes A, B, AB. Ils furent alcalinisés au bicarbonate de soude.

Se fiant plus aux méthodes de laboratoire qu'aux réponses cliniques du sujet, les auteurs ont pratiqué systématiquement les examens suivants :

a) Dosage de l'hémoglobine (Méthode de Fisher);

b) Numération globulaire;

c) Hématocrite.

Ces épreuves de laboratoire furent pratiquées :

— Avant la transfusion.

— 1 heure après la transfusion.

— 24 heures plus tard.

— Le deuxième jour.

— Le troisième jour.

— Le quatrième jour.

De plus tous les signes cliniques, subjectifs et objectifs, des receveurs furent notés avec soin.

— Avant chaque transfusion les agglutinines du plasma furent titrées vis-à-vis des globules du sujet en expérience.

— Enfin, immédiatement après la transfusion et 1 heure plus tard, ils ont recherché « l'agglutination intra-vasculaire ».

— La durée de chaque transfusion fut de *10* à *30* minutes.

— La quantité injectée fut, à quelques exceptions près, de *250 cc. de plasma.*

39 volontaires furent, dans ces conditions, transfusés et examinés.

Nous reproduisons, *tableau III*, le résultat de ces recherches. Pour nous mettre dans les mêmes conditions expérimentales de Moureau, et pour ne pas surcharger inutilement ce tableau, nous n'avons conservé du protocole original de Tisdall (ce qui ne fausse en rien ses résultats) que les observations 17, 19, 20, 21, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 31, 32, 33, 34, 35, 37, 38, 39, soit *VINGT CAS dans lesquels le taux d'agglutinines anti-A variait entre* 1/1000 *et* 1/4000 — éliminant ainsi les taux inférieurs et les receveurs du groupe B —.

Mais nous reproduisons intégralement le commentaire de ces expériences :

« Parmi les 39 transfusions hétérologues :

2 *cas* (2 et 6) n'ont donné aucune sorte de réaction décelable. Le titre du plasma était dans ces 2 cas : 1/500.

3 *cas* (9, 28 et 35) dont le titre était 1/1000, 1/2000, 1/3000 respectivement, furent accompagnés de frisson et fièvre, sans signe d'hémolyse. Nous les avons considérés comme des réactions pyrogéniques et non spécifiques, quoiqu'on employa une technique scru-

TABLEAU III

Transfusions de plasma hétérogène à des receveurs du groupe A

N° de la Transfusion	Taux agglutinant anti-A	Quantité de sang transfusée	Intradermo R. avec Plasma	ÉPREUVES prétransfusionelles				Agglutination intra-vasc.	1 HEURE après transfusion				RÉACTIONS CLINIQUES ENREGISTRÉES
				Hémoglobine	Num. Global.	Hématocrite	Bilirubine		Hémoglobine	Num. Global	Hématocrite	Bilirubine	
		cc.		gm	millions		mg./100 c		gm	millions		mg /100 c	
17	1/1000	250	—	16	5,190	47	0,85	—	14	5,140	43	1,90	*r. à s.*
19	1/1000	250	—	16	5,340	46	0,85	—	14,5	4,860	44	0,95	*r. à s.*
20	1/1000	250	—	14,8	5,260	48	0,50	—	14,5	4,730	43	1,55	*r. à s.*
21	1/1000	250	—	15	5,510	46	0,70	—	13,8	5,210	41	1,35	*r. à s.*
23	1/1000	275	—	13,5	5,860	41	0,40	+	13	5,600	44	1,45	*r. à s.*
24	1/1250	250	—	16,8	5,350	46	0,60	—	13,2	5,010	40	1,05	*r. à s.*
25	1/1500	250	—	16	5,280	47	0,95	—	16	5,500	41	1,55	*Hémoglobinur.*+++
26	1/1500	250	—	15	5,490	47	0,70	—	14,5	4,850	42	1,05	*r. à s.*
27	1/2000	250	—	14,5	5,060	43	1,45	—	15,0	5,130	44	2,80	*r. à s.*
28	1/2000	250	—	15	4,880	46	0,60	—	16	5,290	45	0,80	*Frissons, T° 100,2 F*
29	1/2000	250	—	16	5,620	49	0,70	-	15,5	5,210	45	3,10	*Nausées, vom., sueurs Hémoglobinur.*++++
31	1/2500	200	—	15	5,430	42	0,35	—	15	5,250	42	4,00	*D. lomb., Friss., 101,2 Hémoglobinur.*+++
32	1/2500	250	+	15	5,440	44,5	0,35	+	11,8	5,500	36,5	0,35	*D. lomb., frissons*
33	1/3000	250	—	15	4,830	47	0,40	—	15	4,670	42	1,80	*r. à s.*
34	1/3000	250	—	15	5.560	48,5	1,00	—	15	5,130	44	1,95	*Céphalées*
35	1/3000	120	+	15	5,560	45	0,25	—	16	5,320	45	0,66	*D. lomb., Naus., céph., T° 100,6 F*
37	1/3000	250	—	14	5,650	40	0,20	+	12,5	5,170	38	0,80	*Frissons, T° 100,4 F Hémoglobinur.*+++
38	1/3000	250	+	13,5	5,680	40	0,45	+	13	5,220	40	0,66	*Frissons Hémoglobinur.*+++
39	1/4000	250	—	13	5,100	40	0,35	+	13	5,550	40	1,20	*Céphalées Hémoglobinur.*+++

puleuse pour éviter les substances pyrogènes dans la préparation et l'administration du plasma.

34 de ces transfusions mettent en évidence, d'une façon convaincante, l'hémolyse des globules du receveur, par l'augmentation de la bilirubine du sérum (le taux a augmenté au-dessus de 200 %), une diminution de l'Hb, du taux des hématies, et de l'hématocrite. Le titre des agglutinines responsable de ces accidents se situe au-dessus de 1/400.

8 de ces 34 cas s'accompagnaient *d'hémoglobinurie.*

Dans 7 cas, mise en évidence d'une agglutination intravasculaire. Dans 4 cas, ces deux phénomènes furent notés en même temps.

« Les 8 cas où il y eut hémoglobinurie furent considérés comme des réactions hémolytiques sévères. Ces cas se sont rencontrés avec les titres les plus élevés, quoique dans 1 cas le titre était seulement de 1/600... ».

« ...Immédiatement à la fin de la transfusion, du sang était prélevé à la veine et au doigt du côté opposé à la transfusion, et examiné au microscope pour rechercher l'agglutination intra-vasculaire, après dilution dans l'eau physiologique. Quand elle fut notée, l'agglutination était nette. Dans quelques cas ce phénomène pouvait être détecté macrocopiquement ».

Parmi les 34 cas avec présence d'hémolyse, les réactions cliniques, autres que l'hémoglobinurie, consistèrent en : *frisson, fièvre, céphalées, nausées* et *douleurs lombaires,* dans 11 cas.

Toutes, sauf une de ces réactions, furent occasionnées par un titre de 1/1000 ou +.

Les auteurs ne se sont pas bornés à ces résultats, déjà significatifs par eux-mêmes.

Ils ont pratiqué les *contre-épreuves* suivantes :

c) 3e temps : *Transfusions de plasmas 0 à titre élevé d'agglutinines A DES RECEVEURS DU MEME GROUPE*

« Comme contrôle, et pour éliminer des réactions non spécifiques, 6 *receveurs du groupe 0* furent transfusés avec du plasma du groupe 0 dans les mêmes conditions expérimentales que précédemment. Les plasmas possédaient des agglutinines anti-A aux taux de 1/600 à 1/5000 et des agglutinines anti-B inférieures à 1/500 (sauf cas 4). *Aucun signe clinique, aucun examen de laboratoire ne décela une hémolyse des globules rouges. Pas d'hémoglobinurie, pas d'agglutination intra-vasculaire* » (Tableau IV).

d) 4e temps : *Transfusions de plasmas NEUTRALISES aux mêmes sujets qui avaient présenté des réactions.*

« 4 receveurs (8, 16, 25, 39) qui avaient présenté de sérieuses réactions hémolytiques dans la première expérience furent transfusés de nouveau avec du plasma incompatible auquel maintenant *on avait ajouté 10 cc. de substances-groupes A et B.* Le temps entre la première et la deuxième transfusion fut de 1 à 4 semaines. Les résultats sont transcrits Tableau V.

« L'addition de ces substances spécifiques a entraîné une chute du titre des agglutinines antérieurement trouvé. Les titrages furent pratiqués, avant et après cette addition, avec les propres globules du receveur.

Cas 1 : le titre est passé de 1/1000 à *1/3.*
Cas 2 : le titre est passé de 1/8000 à *1/150.*
Cas 3 : le titre est passé de 1/4000 à *1/200.*
Cas 4 : le titre est passé de 1/2000 à *1/2.*

Résultats : Dans ces 4 cas il n'y eut aucune réaction clinique notable, ni hémoglobinurie, ni agglutination intra-vasculaire.

Cependant dans les cas 2 et 3, on nota une légère hémolyse, quelque peu persistante, mise en évidence par une augmentation de la bilirubinémie, une diminution des hématies, de l'hémoglobine et de l'hématocrite ».

TABLEAU IV

Transfusions de plasma du groupe O à titre élève d'agglutinines àdes receveurs du même groupe O

N° DE LA TRANSFUSION	TAUX AGGLUTINANT ANTI-A	QUANTITÉ DE PLASMA TRANSFUSÉE	INTRADERMO-R. AU PLASMA	EPREUVES PRÉ-TRANSFUSIONNELLES				1 HEURE APRÈS TRANSFUSION				REACTIONS CLINIQUES enregistrées
				HÉMOGLOBINE	NUM. GLOBUL.	HÉMATOCRITE	BILIRUBINE	HÉMOGLOBINE	NUMÉR. GLOB.	HÉMATOCRITE	BILIRUBINE	
		cc.		gm	millions		mg /100 c	gm	millions		mg /100 c	
1	1/3000	250	—	15,2	4,690	45	0,50	15	4,420	43,5	0,80	*r. à s,*
2	1/5000	250	—	14,5	5,770	45,5	0,20	14,5	5,150	42,5	0,70	*légère douleur lombaire*
3	1/4000	200	—	16	5,540	48	0,70	16	5,200	40,5	0,25	*r. à s.*
4	1/3000	250	—	16	5,150	45	0,65	16	5,560	43	0,95	*urticaire*
5	1/600	250	+	16	5,450	47,5	0.45	16	5,640	45,5	0,45	*r. à s.*
6	1/2500	250	—	14	5,520	42,5	0,80	12,5	5,240	40,5	0,30	*r. à s.*

TABLEAU V

Transfusions de plasma incompatible neutralisé par des substances A et B

N° DE LA TRANSFUSION	N° DE LA TRANSFUSION ANTÉRIEURE	INTRADERMO-R. AU PLASMA	TAUX AGGLUT. PLASMA pour glob. receveur *AV. add. subst. A et B*	TAUX AGGLUT. PLASMA pour glob. receveur *AP. add. subst. A et B*	EPREUVES PRÉ-TRANSFUSIONNELLES				AGGLUTINATION INTR.-VASC.	1 HEURE APRÈS TRANSFUSION				REACTIONS CLINIQUES enregistrées
					HÉMOGLOBINE	NUMÉRATION G.	HÉMATOCRITE	BILIRUBINE		HÉMOGLOBINE	NUM. GLOBUL.	HÉMATOCRITE	BILIRUBINE	
					gm	millions		mg. /100 c		gm	millions		mg /100 c	
1	16	—	1/1000	1/3	12	4,670	39	0,50	—	12	4,480	37	0,15	*r. à s.*
2	25	—	1/8000	1/150	13,5	5,090	39	0,50	—	13	5,220	40,5	1,05	*Faibl., vertig. après 48 h.*
3	8	—	1/4000	1/200	13,0	5,550	43	0,60	—	14	5,660	45,0	0,30	*r. à s.*
4	39	—	1/2000	1/2	12,5	5,030	37	1,37	—	11	4,830	35	1,75	*r. à s.*

Les auteurs estiment que cette réponse hémolytique peut être due, entre autres causes, au taux encore trop élevé des agglutinines des plasmas 2 et 3.

Les recherches expérimentales de Tisdall et Garland ont conduit ces auteurs à formuler les conclusions suivantes :

e) *CONCLUSIONS : « Nous estimons que l'utilisation des donneurs universels du groupe 0 doit être limitée à ceux dont le taux des iso-agglutinines TITRE 1/200 OU MOINS, et que les TRANSFUSIONS DE TELS SANGS DE TITRE PLUS ELEVE EXPOSENT A DES REACTIONS HEMOLYTIQUES DANGEREUSES ».*

Telles sont les deux recherches expérimentales « princeps » de Moureau et de Tisdall.

Tel est l'état actuel de la question des donneurs universels dangereux.

On ne peut manquer d'être surpris par les résultats aussi opposés des deux auteurs, et l'on ne sait à quelle école se rallier.

Comment, partis sur des données expérimentales identiques, travaillant avec le même esprit critique dans des conditions à peu près semblables, aboutissent-ils à des conclusions inverses ?

Nous allons essayer d'en chercher les raisons par une étude comparée et approfondie des deux protocoles.

6° *Analyse critique et discussion*

1° *Le premier temps expérimental : dosage des agglutinines.*

La même méthode a été utilisée de part et d'autre : les taux des agglutinines peuvent donc être comparés et les résultats, obtenus pour chaque taux, superposés.

Remarquons, d'ailleurs, que les pourcentages de donneurs universels à taux supérieurs à 1/500 coïncident dans l'une et l'autre expérience (23 % et 28 %).

2° *Le deuxième temps expérimental : essais de transfusion*

A) LE MATÉRIEL HUMAIN RECEVEUR

MOUREAU s'est placé dans les conditions cliniques courantes, alors que TISDALL a choisi des sujets « in good health ».

Les transfusions de MOUREAU furent du type des transfusions habituelles dans un service de chirurgie. Il nous est permis de supposer que la masse sangine des receveurs 13, 14 et 18, par exemple (anémies aigues post-traumatiques) était fortement diminuée, et que l'on aurait dû se trouver dans les conditions optima de réactions transfusionnelles, telles qu'elles avaient été énoncées par les auteurs (« plus grande aggression des agglutinines à titre élevé — ici : 1/1024 — parce que moins diluées dans une masse sanguine appauvrie par une hémorragie »).

Il n'en fut rien. Au contraire, ce furent les sujets en bonne santé, de l'expérience américaine, à plus de 5.000.000 de globules rouges par mm3, à 14 et 15 gm d'hémoglobine, qui présentèrent des accidents. Et TISDALL d'ajouter (p. 201) : « Il est logique d'admettre, croyons-nous, que si ces mêmes transfusions de plasmas avaient été faites en plus grande quantité à des receveurs incompatibles, en état de choc, ou avec grosse diminution du volume sanguin, au lieu de sujets bien portants, nous aurions eu des accidents beaucoup plus graves ».

Ce n'est donc pas, bien au contraire, dans ce facteur expérimental qu'il nous faut rechercher la cause des divergences des résultats des deux auteurs.

Bien plus, de telles conditions expérimentales réalisées par TISDALL, dénient toute participation du receveur dans la genèse des accidents, telle que l'avaient supposé BENDA, JEANNENEY.

b) LE « MATÉRIEL » INJECTÉ

Pour MOUREAU c'est le sang total.

Pour TISDALL c'est le plasma.

Ici encore, à priori, MOUREAU se place dans les conditions les meilleures pour l'obtention d'une réaction transfusionnelle. Mais il avait éliminé toute action néfaste de la part des globules du donneur, par un examen direct de compatibilité.

D'autre part, nous ne pouvons qu'accuser les agglutinines des plasmas de TISDALL, puisque la contre-expérience a été négative, mettant en jeu les mêmes plasmas neutralisés, qui n'ont amené aucun trouble enregistrable.

c) LA QUANTITÉ INJECTÉE

MOUREAU a transfusé 500 cc. de sang total.

TISDALL : 250 cc. de plasma.

En principe, ces valeurs sont équivalentes.

Pourtant, *nous estimons que ces deux sortes de transfusions ne sont pas superposables.*

Dans les 2 cas les titres agglutinants sont à peu près semblables, la quantité d'agglutinines est donc sensiblement la même; mais le plasma de TISDALL peut être considéré comme une « solution concentrée d'agglutinines » alors que dans le sang total de MOUREAU cette même masse d'agglutinines se trouve « *fractionnée* » par la présence des hématies.

A notre avis les hématies agissent, dans de tels cas, où elles sont en parfaite compatibilité avec le sérum du receveur, comme une *matière inerte venant fractionner l'arrivée des agglutinines incompatibles.* Elles en « distillent » leur action néfaste sur les globules du receveur, alors que dans le cas de l'injection de plasma il y a, par ces agglutinines, un envahissement massif, ininterrompu, du système circulatoire du receveur.

Après l'hypothèse, des anciens auteurs, du danger d'une dilution insuffisante des agglutinines incompatibles du donneur universel, chez un grand anémique; après Moureau qui a montré, dans son troisième temps expérimental, la fixation élective des agglutinines étrangères incompatibles dans les organes du receveur (1); après Tisdall lui-même qui prévoit un tamponnement possible de ces agglutinines par le plasma même du receveur (2), nous nous autorisons à admettre un rôle à la « *CONCENTRATION LOCALE DES AGGLUTININES INCOMPATIBLES* » dans la pathogénie des accidents relevés dans l'expérience de Tisdall.

Voici dans quel sens nous apparaît ce rôle de la « concentration des agglutinines ».

Dans le cas Tisdall, les agglutinines anti-A amenées en « solution concentrée » dans l'appareil circulatoire du receveur du groupe A, bloquent rapidement le système de défense du sujet — plasma, endothélium vasculaire — et se fixent sur les hématies, amenant leur agglutination — cause des troubles à type de « choc » — et leur lyse — traduite par l'hémoglobinurie, l'augmentation de la bilirubine, etc...

Dans le cas Moureau, au contraire, les hématies viennent fragmenter l'irruption des agglutinines; formant « clapet », elles en diminuent le débit, si bien que le système de tamponnement par le plasma et l'appareil endothélial du sujet peut entrer activement en jeu.

Aussi, nous croyons-nous autorisés à proposer, dans la pathogénie des accidents transfusionnels, une *LOI DES*

---

(1) Moureau a exprimé le résultat théorique suivant : « Lors d'une transfusion, les tissus peuvent fixer environ 16 fois plus d'agglutinines que les hématies. »

(2) « En face du grand nombre des globules du receveur, les anticorps sont tellement dilués que beaucoup d'hématies n'entrent pas en contact avec eux et restent, ainsi, intactes. Le plasma des receveurs du groupe A contient la substance-groupe-spécifique A, et ceux du groupe B, la substance B. Ces substances A et B tendent à neutraliser les iso-agglutinines respectives et protègent ainsi les globules. »

CONCENTRATIONS LOCALES DES AGGLUTININES INCOMPATIBLES :

« *L'activité des agglutinines incompatibles* (et, partant, leur danger) *est fonction de leur concentration locale au lieu d'introduction* ».

d) LA VITESSE D'INJECTION

TISDALL déclare : « La durée des transfusions fut de 10 à 30' ». Il ne précise pas la vitesse particulière de chacune des transfusions. Mais en admettant qu'à la plus petite quantité (1 fois 120 cc.) correspond le temps le plus court : 10', et à la plus grande (1 fois 275 cc.) la plus longue durée : 30', nous pouvons prendre pour moyenne la majorité des transfusions de 250 cc. en 20'.

Soit : *12,5 cc. de plasma à la minute.*

Quant à MOUREAU, il n'a pas rapporté, dans son mémoire, la vitesse des injections. Mais à la demande de M. le Docteur SERVANTIE, il nous a précisé qu'il avait INJECTE LENTEMENT dans les conditions habituelles de ses transfusions, c'est-à-dire entre 10 et 20 cc. à la minute,

Soit environ : *15 cc. de sang total à la minute.*

A première vue, donc, et sur un plan « physique », aucune différence notable. D'ailleurs, dans l'un ni dans l'autre cas ne survint d'accidents du type mécanique, tels que CRUCHET et CAUSSIMON [15], dans leur « Etude sur le rôle de la vitesse d'injection », les ont énoncés : « Si la vitesse d'écoulement est trop grande, les accidents apparaîssent. Ils se traduisent, à l'autopsie, par la dilatation du cœur droit et la stase dans les systèmes caves. Ces accidents traduisent, vraisemblablement, l'insuffisance aigue ou progressive du cœur droit ». Or, dans le compte rendu des observations de TISDALL ou de MOUREAU, on ne relève aucun signe clinique susceptible d'être rapporté à une insuffisance cardiaque.

Ce rôle purement mécanique est, certes, indéniable. Il est, comme l'ont montré les auteurs bordelais, fonction de la densité du liquide injecté : à densité élevée, vitesse d'injection moindre. Si bien qu'ils ont pu assimiler une injection de sang à une injection de sérum physiologique ou d'huile de paraffine, à condition d'observer dans chaque cas une vitesse d'injection (V.I.) adéquate :

V.I. sérum physiologique > V.I. sang > V.I. huile de paraffine.

Comme le remarquent Cruchet et Caussimon : « L'idée en elle-même n'est point nouvelle : c'est une question de bon sens ». Et nous avons relevé, dans un « Manuel de vivisection » de Ch. Livon [43], de 1882, cette phrase typique, à propos des injections intra-veineuses : « Il faut avoir soin d'injecter le liquide avec beaucoup de lenteur *pour ne pas surprendre le cœur* ».

Quelle est cette vitesse maxima qui évite les accidents mécaniques ?

Jeanbreau [29] recommande : 20 cc. à la minute.

Pour Cruchet et Caussimon, la vitesse moyenne d'écoulement est environ de 0 cc. 20 à la minute par kilo de poids du sujet. Soit, chez un adulte de 60 kg. : 12 cc./minute.

Ces conditions ont été observées dans les expériences de Tisdall, et, cependant, il survint des accidents. Mais ces accidents sont d'origine essentiellement biologique. Ils représentent, à un degré fruste, les accidents d'incompatibilité déjà décrits : douleurs lombaires, hémoglobinurie, en particulier.

Il a été noté depuis longtemps que la lenteur de la transfusion évitait les accidents de « choc » — toute action purement mécanique étant évitée, en restant dans les limites déjà précisées de 20 cc./minute.

C'est pourquoi, en France, dès 1937, Jeanneney, Servantie et Jullien-Vieroz [31] pratiquaient la transfusion en

goutte-à-goutte, qui devait être appelée par Tzanck [71] « Perfusion sanguine ».

Expérimentalement, cette innocuité des transfusions lentes a été mise en évidence par Ringenbach [58] qui a injecté, à des vitesses variables, du sang hétérogène à des lapins : « Ceux qui étaient transfusés relativement vite sont morts en quelques minutes ou en quelques heures ».

A l'autopsie, il était trouvé (abstraction faite des images de congestion passive des viscères, due, certainement, au rôle mécanique de la vitesse d'injection) : « Des figures d'hémolyse intra-vasculaire » au niveau du foie, des reins, des poumons (Lapins n°s I, II, III, IV), une hémoglobinurie (Lapins n°s III, IV).

D'autre part, « les lapins recevant l'injection lentement ont survécu ». Mais l'examen anatomo-pathologique, pratiqué quelques temps plus tard, a montré cependant, chez eux, une atteinte hépato-rénale plus ou moins fruste, séquelle d'irritations produites par un certain degré d'agglutination et d'hémolyse, lors de la transfusion.

Nous-mêmes, avons eu l'occasion, au cours de la préparation d'immun-sérum anti-Rh, chez le lapin, de constater une telle innocuité des injections lentes de sang incompatible.

LAPINE N° 25 (1 kg. 750).

(1) Le 5-VI-46 : injection intra-veineuse de 5 cc. de sang citraté du groupe 0 Rh+.
Epreuve préalable d'agglutination : sérum de l'animal + sang 0 Rh+ = ++++.
Vitesse d'injection : 5 cc. en 8 minutes. AUCUNE REACTION.

(2) Le 8-VI-46 : injection intra-veineuse de 3 cc. d'une suspension d'hématies du même sujet.
Vitesse d'injection : 3 cc. en 5 minutes. SEULE REACTION : DYSPNEE PASSAGERE.

(3) Le 14-VI-46 : injection intra-veineuse de 3 cc. de sang total du même sujet.
Vitesse d'injection : 3 cc. en 5 minutes. DYSPNEE.

(4) Le 20-VI-46 : *idem.*

(5) Le 24-VI-46 : *idem.*

4 mois plus tard l'animal est toujours vivant, mais très amaigri (1.000 gr.).

Conclusion : L'animal, quoique fortement immunisé, aux dernières injections, vis-à-vis des globules transfusés, et grâce à la lenteur des injections, n'a présenté aucun accident grave.

Par quel mécanisme la lenteur d'une transfusion de sang hétérogène est-elle inoffensive ?

Ce mécanisme, à notre avis, est lié à la loi que nous avons précédemment proposée : la loi des concentrations locales des agglutinines aggressives :

a) *Cas d'un sang incompatible par son plasma* (type : groupe 0). — Dans ce cas, une injection rapide bloque le système de défense du sujet, au niveau de la ponction, en saturant, dès les premiers cc., les antigènes somatiques endothéliaux voisins (16 fois plus aptes que les hématies — nous le répétons —, à leur rôle d'adsoption, d'après Moureau). Ce sont alors, par la suite, les propres hématies du sujet qui se trouvent agglutinées – et qui engendrent des troubles.

Mais si l'injection est lente, le système d'antigènes somatiques de défense devient pleinement efficace, et ne se trouvera saturé qu'après une dose trop grande d'agglutinines (cas des sangs du groupe 0, à titre élevé d'agglutinines, injectés en quantité massive).

Cette hypothèse semble être confirmée par les faits mis en lumière par Cruchet [11] : *Physiologiquement,* une injection intra-veineuse quelconque, « quand elle est laissée à elle-même, sans pression surajoutée, se fait en 3 temps :

a) un temps d'adaptation ou de défense, pendant lequel le liquide s'écoule peu;

b) un temps de débit plus facile, de « remplissage »;

c) un temps de « vidage ».

C'est dans ce premier temps de « défense », si l'injection est poussée, malgré la « lutte de l'organisme qui rétrécit

ses vaisseaux », que se produit le désastre qui engendrera les accidents. C'est dans cette période, où, en quelque sorte, stagne le sang hétérogène, que se produit la saturation du système de défense de l'organisme, et que s'agglutinent les hématies.

Si dans ce temps « d'adaptation », au contraire, la transfusion est pratiquée avec une extrême lenteur, en goutte-à-goutte, le sang injecté pourra se frayer un chemin et laisser adsorber ses agglutinines tout au long des vaisseaux par l'appareil endothélial, et non plus par les hématies;

b) *Cas d'un sang totalement incompatible* (cas expérimentaux). — L'intérêt du mécanisme, dans ce cas-là, en transfusion inter-humaine, est beaucoup moins grand, car, malgré que le « choc » (neuro-végétatif, toxique, hémolytique) soit, dans une certaine mesure atténué par la lenteur de l'injection, il se produit, à coup sûr, des accidents hépatiques et rénaux graves. Ainsi, Ringenbach a observé chez ceux de ses animaux lentement transfusés, qui avaient survécu, des lésions dégénératives des reins et du foie.

On conçoit que la lenteur de l'injection de globules hétérogènes et incompatibles n'empêche pas leur agglutination et les désordres qui en résultent.

Ayant, ainsi, exposé nos conceptions sur le rôle de la vitesse d'injection et tout particulièrement dans le cas de plasma incompatible, que pouvons-nous en déduire dans la comparaison des recherches expérimentales de Tisdall et de Moureau.

Nous rappelons que Tisdall a transfusé : 12 cc. 5 de plasma/minute, et Moureau : 15 cc. de sang/minute.

Volumétriquement, ces conditions sont semblables. Mais dans le domaine de la transfusion — comme nous nous sommes efforcés de le montrer tout au long de cette étude — la première place doit être donnée à l'Agglutinologie,

Or, du point de vue agglutinologique, TISDALL et MOUREAU sont-ils dans les mêmes conditions expérimentales ?

Certes, non. Si TISDALL injectait son plasma au rythme de *12 cc. 5*/minute, MOUREAU n'en faisait passer, dans le même temps, environ que *7 à 8 cc.*

Il y a là une différence presque du simple au double. Des recherches effectuées dans ce sens devraient, selon nous, prouver cette hypothèse.

7° *Conclusions*

De cette étude critique, quelle conception du donneur universel dangereux pouvons-nous dégager ?

UN SANG DU GROUPE 0 PEUT, EFFECTIVEMENT, ETRE DANGEREUX PAR SES AGGLUTININES ANTI-A ET ANTI-B,

1° SI CES AGGLUTININES SONT A UN TAUX SUFFISAMMENT ELEVE (1/1500 à 1/2000 au moins);

2° SI CES AGGLUTININES SONT INTRODUITES DANS LA CIRCULATION DU RECEVEUR A UN RYTHME TROP RAPIDE.

Ces deux conditions sont liées, l'une à l'autre, dans notre loi générale des concentrations des agglutinines incompatibles : « *L'ACTIVITE DES AGGLUTININES INCOMPATIBLES EST FONCTION DE LEUR CONCENTRATION LOCALE AU LIEU D'INTRODUCTION* ».

Car on conçoit que cette concentration locale (« C ») (sans même faire intervenir le phénomène de « fractionnement par les hématies inertes ») est fonction de leur taux (« T ») et de leur vitesse d'introduction (« V ») :

$$C = T \times V$$

Donc, à un taux donné, correspond une certaine vitesse d'injection limite.

C'est à cette condition qu'il n'existe pas de donneur universel dangereux — ou, en jouant sur les mots, de « transfusions dangereuses avec des donneurs universels » —.

Nous avions entrepris une série d'expériences sur le lapin, destinées à mettre en évidence les hypothèses ainsi formulées que nous avaient suggérée l'étude comparée des recherches de MOUREAU et de TISDALL.

Nous voulions transfuser à l'animal du plasma humain (agglutinant les hématies des lapins en expérience, par ses hétéro-agglutinines).

Dans une première série d'injections, ce plasma aurait été, au préalable, neutralisé (ne déclanchant, donc, aucune agglutination).

Dans une deuxième série d'expériences, le même plasma aurait été partiellement neutralisé (donc à faible titre agglutinant — vérifié par un titrage pré-opératoire —).

Dans une troisième série : le même plasma, à l'état brut (fortement agglutinant).

Dans une quatrième série d'injections, enfin, on aurait, de nouveau (sur les animaux qui, malgré les accidents, auraient survécu) injecté ce même plasma, une nouvelle fois adsorbé, pour nous permettre de tenir compte du rôle possible de la sensibilisation anaphylactique de l'animal.

Ainsi aurait pu être vérifiée la loi des taux.

De plus (loi des vitesses), dans chacune de ces séries expérimentales, un lot d'animaux aurait été perfusé, un autre lot transfusé rapidement.

Un examen clinique et biologique aurait enregistré les résultats.

Mais ce protocole expérimental envisagé n'a pu être réalisé du fait des complications décevantes auxquelles nous nous sommes heurtés avec le seul animal disponible dans les conditions actuelles : le lapin.

Il nous fut impossible de réaliser l'adsorption des hétéro-agglutinines de notre plasma humain : les globules du lapin étaient hémolysés dès qu'ils étaient mis en contact avec le plasma.

Des tentatives d'adsorption par le kaolin échouèrent aussi.

D'autre part, la recherche de la bilirubine — fidèle image de l'hémolyse — dans le sérum du lapin, s'est montrée impossible du fait, encore, de l'hémolyse spontanée des hématies de l'animal — même par prélèvement du sang sous huile de paraffine. —

Enfin, le lapin est un animal trop fragile, dont les réponses, trop incertaines, ne permettent pas à notre avis, une vérification assez consciencieuse de lois biologiques.

Conséquences pratiques d'une telle conception du donneur universel dangereux.

1° LES DONNEURS DU GROUPE 0 D'UN CENTRE DE TRANSFUSION SANGUINE DOIVENT ETRE CLASSES PAR LEUR TAUX AGGLUTINANT ANTI-A ET ANTI-B.

Nous avons commencé à pratiquer, au Centre de transfusion de sang conservé de Bordeaux, le dosage des agglutinines des sangs des donneurs universels. Voici nos résultats :

SANG N°	ANTI-A	ANTI-B
2808	1/128	1/128
2839	1/64	1/64
2840	1/64	1/16
2841	1/128	1/64
2842	1/256	1/128
2843	1/128	1/16
2844	1/256	1/64
2845	1/64	1/32

etc...

Au fur et à mesure des prélèvements nous recherchons le taux agglutinant dans l'échantillon de sérum prélevé pour les recherches sérologiques.

Jusqu'à ce jour, nous n'avons trouvé aucun taux excessivement élevé.

Quant aux donneurs du Centre hospitalier, nous nous proposons de pratiquer la même recherche lors de leur prochaine visite semestrielle. Mais il est bon de noter, d'ores et déjà, qu'il n'a jamais été signalé d'accident transfusionnel relevant de leurs agglutinines.

2° *LES DONNEURS UNIVERSELS DONT LE TAUX D'AGGLUTININES A ETE RECONNU ELEVE* (> 1/1500) *DOIVENT FAIRE L'OBJET D'UNE MENTION SPECIALE A L'ADRESSE DU TRANSFUSEUR EVENTUEL :* CAR IL NE FAUT PAS LES UTILISER CHEZ DE GRANDS ANEMIQUES. IL NE FAUT PAS LES UTILISER POUR DES

TRANSFUSIONS RAPIDES (> 20 cc./minute, chez les choqués, par exemple) ;

3° S'IL S'AGIT DE PLASMA A TITRE ELEVE D'AGGLUTININES, IL SERA BON, LORSQUE LES CONDITIONS LE PERMETTRONT, D'EN NEUTRALISER CES AGGLUTININES PAR DES SUBSTANCES-GROUPES-SPECIFIQUES, COMMERCIALES, DU TYPE WITEBSKY.

Cependant — et c'est là un rôle nouveau des agglutinogènes A et B — la présence de ces antigènes A et B — comme l'ont montré Tisdall, Garland et Wiener [67] — est susceptible d'immuniser le receveur :

un sujet B voit ses anticorps anti-A augmenter,

un sujet A voit ses anticorps anti-B augmenter,

et, ce, d'une valeur 6 fois plus grande après une seule injection de plasma ainsi neutralisé. Il s'agit, là, de notions tout à fait récentes, dont la portée nous échappe encore, mais qui, dans un avenir plus ou moins proche, par l'empoi systématique de ces substances-groupes commerciales, pourraient se montrer lourdes de conséquences.

EN RESUME :

Nous avons consacré une longue étude au rôle particulier des agglutinines anti-A et anti-B — celles précisément présentes dans le plasma des donneurs universels — parce que leur existence et leur nocivité possible dominent les problèmes transfusionnels que soulève la notion du donneur universel — clef des transfusions urgentes —.

Par l'analyse et la discussion des recherches expérimentales récentes de Moureau, d'une part, de Tisdall, Garland et Wiener, d'autre part, nous leur accordons un certain rôle dans les accidents de transfusion spécifiquement dûs aux donneurs universels dits dangereux, mais aux conditions, relativement rares, que ces agglutinines soient à un taux suffisamment élevé (≥ 1/2000), et qu'elles soient introduites, dans la circulation du receveur, à un rythme rapide.

Ces données nous ont permis de proposer une loi générale sur le rôle des agglutinines apportées par la transfusion : « L'activité des agglutinines incompatibles transfusées est fonction de leur concentration locale au lieu d'introduction ».

2° LES SOUS-GROUPES : AGGLUTININES ANTI-A1, ANTI-A2, etc.

A. — Leur rôle particulier.

Leur rôle est assez effacé, dans le domaine de la transfusion.

Théoriquement, il semblerait, pour qu'il y ait compatibilité, qu'il faille pratiquer des transfusions strictement homologues :

Un donneur A1 pour un receveur A1,

Un donneur A2 pour un receveur A2,

du fait de la présence possible de l'anticorps anti-A2 chez un sujet A1, et anti-A1 chez un sujet A2.

Ainsi, Messerschmidt [46] a relevé quelques cas d'accidents transfusionnels dus à ces agglutinines. Blinov [8] a signalé quelques incidents plus ou moins graves, mais sans aucun cas de mort.

En réalité, on ne saurait, dans ces cas, affirmer le rôle des agglutinines anti-A1 et anti-A2, car ces agglutinines :

1° sont de titre habituellement faible;

2° agissent surtout à basse température, ne réagissant que peu ou pas à la T° du corps;

3° ne se trouvent que chez 3 % des sujets A1 ou A2 (Tzanck [72]).

Moureau [51], au cours d'une séance à la Société de Médecine de Strasbourg, reste, lui-même, sceptique à ce sujet malgré qu'il ait observé un décès; « mais », dit-il, « toutes les recherches sérologiques que nous avons entreprises, ainsi que les résultats de l'autopsie pratiquée à cette occasion ne plaident pas pour une incompatibilité entre sous-groupes différents », et il conclut : « La distinction entre A1 et A2 ne nous paraît pas indispensable pour la pratique des transfusions ».

B. — **Leur intérêt.**

Si le rôle des sous-groupes de A a été mis en doute, avec juste raison, on ne saurait nier leur intérêt biologique dans le domaine de la transfusion.

Ils peuvent être à l'origine d'erreurs de groupage, par la fonction antigénique faible de A2.

Ainsi : des globules A2 peuvent être groupés 0, des globules A2B peuvent être groupés B, par la difficulté de mettre en évidence le facteur A2. Mlle Kuhlmann [34] cite plusieurs incidents de cet ordre survenus au Centre de transfusion sanguine de Strasbourg. Dans tous les cas, une épreuve de Simonin — contrôlant les agglutinines du sang examiné — a relevé l'erreur commise avec l'épreuve de Beth-Vincent.

On peut estimer que :

1° L'utilisation de sérums tests puissants,

2° L'épreuve, en tubes, de Moureau (telle que nous l'avons décrite) ;

3° Si possible, une épreuve de contrôle de Simonin, permettent d'éviter de telles erreurs.

3° LES AGGLUTININES ANTI-M ET ANTI-N

A. — Leur rôle particulier.

Comme toutes les agglutinines « irrégulières » (du fait de leur absence quasi-normale dans les sérums humains) les agglutinines anti-M et anti-N ne jouent un rôle que dans les *transfusions itératives* — par immunisation du sujet vis-à-vis d'un antigène qu'il ne possède pas —.

On cite quelques cas dans la littérature, de présence apparemment spontanée d'anticorps du système MN chez certains sujets.

Dahr [19], en 1941, relevait 2 cas d'agglutinines anti-M chez le nourrisson. Quoiqu'agglutinines froides, leur amplitude thermique était assez étendue puisque :

à 5° leur titre agglutinant était de 1/32,

à 15° leur titre agglutinant était de 1/6,

à 37° leur titre agglutinant était de 1/2.

Elles étaient donc actives à la T° du corps, et capables d'engendrer des troubles d'incompatibilité lors de la transfusion d'un sang possédant le facteur M.

Récemment, Wiener et Unger [79] ont rapporté le cas d'un nourrisson de 9 mois, du groupe 0, dont l'état nécessitait une transfusion. Une épreuve directe de compatibilité préalable a montré que les sangs du groupe 0, proposés pour la transfusion, étaient agglutinés par le sérum du malade. Des recherches plus approfondies ont montré que les globules de l'enfant étaient :

O. N. Rh1 Rh2 Hr (O. N. CdE dans la nomenclature Race) et son sérum :

anti-A, anti-B, anti-M.

Mais, en réalité, ces cas sont assez rares, et l'agglutinine anti-M ne se développe, le plus souvent, que sous l'influence de transfusions répétées à plus de 8 ou 10 jours d'intervalle.

B. — **Leur intérêt.**

L'intérêt primordial du système MN réside en Génétique et en Médecine Légale.

Son intérêt transfusionnel est très restreint. Les agglutinines anti-M et anti-N (d'origine animale, obtenues par immunisation selon la technique de préparation et d'adsorption décrite par Moureau [50]) ont été utilisées par Martinet [45] par la méthode d'Ashby, pour contrôler la survie des hématies transfusées dans l'organisme du receveur.

Quoique la préparation des sérums-tests anti-M et anti-N soit délicate, certains cas d'incompatibilité posent l'indication de leur utilisation. Aussi, le Biologiste d'un Centre de transfusion doit-il avoir, à sa disposition, des sujets M, N et MN, qui, le cas échéant, lui permettraient d'immuniser des lapins, pour l'obtention de ces sérums-tests, difficiles à conserver.

4° ANTI-P, ANTI-G, ANTI-H, ANTI-X, etc.

Le rôle et l'intérêt de ces agglutinines sont bien moins étendus que pour les précédentes.

Ils sont du même ordre : immunisations accidentelles au cours de transfusions successives.

5° LES AGGLUTININES ANTI-Rh

Leur rôle et leur intérêt

Mis à part leur rôle et leur intérêt majeur en Gynécologie et en Pédiâtrie, que Mlle P. Martin [14] a montré récemment dans sa thèse, à propos de 5 cas étudiés à Bordeaux, les anticorps Rh ont un rôle effectif important dans le domaine de la transfusion.

Nous voudrions résumer, d'une façon pratique, les conceptions actuelles.

A. — Sujets immunisés physiologiquement.

1° *Les mères d'enfants érythroblastosiques*

a) DANS LES SUITES DE COUCHES.

La malade vient d'accoucher d'un enfant présentant un syndrôme érythroblastosique : elle possède dans son plasma des anticorps particulièrement actifs (le taux de ces anticorps augmente dans les premiers jours qui suivent l'expulsion du fœtus).

Si son état nécessite une transfusion, *UNE EPREUVE DE COMPATIBILITE DIRECTE ENTRE LE SERUM DE LA MALADE ET LES GLOBULES DU DONNEUR EVENTUEL DOIT ETRE OBLIGATOIREMENT PRATIQUEE* (Technique de Moureau, en tubes, *à 37°*, pendant une demi-heure).

Si les moyens du Laboratoire le permettent : recherche du type d'agglutinines présentes, par épreuves d'agglutination sur des globules C, D, E, c, d, e, connus.

Si aucune agglutinine n'est décelée par les antigènes du système Rh, c'est qu'il s'agit :

— ou bien d'un anticorps « incomplet » ;

— ou bien d'un anticorps des autres groupes sanguins.

LES ANTICORPS *INCOMPLETS* sont des anticorps du système Rh (soit anti-D, soit anti-C, soit anti-E, etc.) qui *sont actifs « in vivo »*, mais qui, *« in vitro », se fixent sur les hématies sans les agglutiner :* ils sont « incomplets ». Cette aptitude à la fixation les a fait qualifier de « bloquants » (« blocking test »), et permet de les déceler car « ils empêchent, secondairement, un anticorps normalement actif d'agir » (Weil [77]).

Ainsi : 1 goutte de suspension de globules tests, possédant l'antigène correspondant à l'agglutinine soupçonnée, sera mise en présence (par la technique habituelle) d'une goutte du sérum à examiner (sérum I).

Il ne se produit aucune agglutination.

Si on ajoute, alors, 1 goutte d'un sérum-test (sérum II) dont l'activité agglutinante a toujours été reconnue, au cours de tests antérieurs,

ou bien il n'y aura pas d'agglutination : l'antigène agglutinable des globules tests a déjà été « utilisé » par un anticorps homologue contenu dans le sérum I, mais c'était un anticorps incomplet, n'entraînant pas, *in vitro,* d'agglutination;

ou bien il y aura agglutination :

soit que le sérum I fut dépourvu d'agglutinine homologue de l'antigène des globules tests;

soit que le sérum II posséda des agglutinines à un taux trop élevé. Dans ce cas, tout se passe comme si les anticorps du sérum II, par leur puissance, « prenaient la place » des anticorps du sérum I, incomplets et plus faibles.

Devant les erreurs de cette technique, Coombs, Mourant et Race [13] ont proposé un test plus sensible. Ces auteurs mettent en évidence l'anticorps incomplet — qui, comme tout anticorps est une *globuline* — par un immun-sérum anti-globuline, lequel, par son pouvoir de floculation des globulines, entraînera l'agglutination des hématies sup-

portant cette globuline « parasite ». Pratiquement, l'immun-sérum anti-globulines est préparé chez le lapin, en vaccinant l'animal par des injections de sérum humain. Quant aux globules-tests qui n'ont pas été agglutinés par le sérum à examiner, ils sont lavés avec précaution à l'eau physiologique, et mis en présence de cet immun-sérum. Leur agglutination, alors, met en évidence la présence d'une globuline — donc d'un anticorps —.

Mais cette méthode indirecte n'est pas spécifique, et il est, de beaucoup, préférable d'utiliser la technique que Wiener a récemment publiée sous le nom de « *Test de conglutination* ».

Ce test est basé sur l'hypothèse de l'existence d'un 3me *composant* nécessaire, à côté de l'anticorps incomplet pour permettre l'agglutination des hématies portant l'antigène Rh correspondant.

Ce 3me composant — ou *CONGLUTINE* — :

— est d'origine plasmatique,

— il agit « comme le complément en sérologie », — mais il en est distinct,

— il est de nature colloïdale — *mais se dissocie rapidement avec de légères dilutions du plasma dans l'eau.*

Aussi, d'après Wiener, si l'anticorps bloquant (ou *GLUTININE*) apparaît incomplet *in vitro*, incapable d'entraîner l'agglutination des hématies qui lui sont offertes, c'est que ces hématies sont mises en suspension dans l'eau physiologique qui a pour effet d'entraîner l'inactivation de la conglutinine du fait de sa désintégration en molécules plus petites (albumines et globulines). Cette inactivation est évitée, en mettant les globules non plus en suspension dans l'eau physiologique mais dans un plasma ou un sérum humain dépourvu d'anticorps dirigés contre ces hématies (propre sérum du sujet auquel ont été prélevés les globules-tests, ou sérum d'un groupe AB).

Il semble bien que, de la sorte, on se trouve, *in vitro*, dans les conditions les plus proches de la réalité.

Wiener a d'ailleurs remarqué que toutes les réactions d'agglutinations du système Rh s'effectuaient avec une intensité bien plus notable dans de telles conditions.

Aussi avons-nous proposé (p. 51) que toute réaction agglutinologique délicate soit pratiquée avec une suspension réellement « PHYSIOLOGIQUE » des hématies agglutinables, et tout particulièrement dans les cas d'épreuves de compatibilité pré-transfusionnelles (type épreuve de Jeanbreau), mettant ainsi le biologiste à l'abri d'une erreur par anticorps « incomplet ».

Si ces diverses épreuves n'ont pas montré l'existence d'une agglutinine du système Rh, il faudra pratiquer des essais successifs sur les divers agglutinogènes des autres groupes sanguins actuellement connus. Les cas sont très rares d'immunisation fœtale anti-A, anti-M, anti-P, par exemple, mais ils ont été décrits par certains auteurs [9, 56, 2].

b) pendant la grossesse.

— La notion d'accouchements antérieurs d'enfants érythroblastosiques mettra en garde le transfuseur contre la présence d'agglutinines du système Rh.

— La notion d'avortements répétés après la naissance de 1 ou 2 enfants normaux attirera l'attention sur la possibilité d'une immunisation fœtale de la mère.

— Enfin, chez toutes les multipares, une épreuve de compatibilité directe du sérum de la malade vis-à-vis des globules du donneur sera nécessaire, si une transfusion s'imposait. Sinon cette transfusion « provoquerait un coup de fouet dans la montée des anticorps » [77] et il en résulterait l'expulsion du fœtus, en cas d'immunisation insoupçonnée.

c) EN DEHORS DE LA GROSSESSE.

Des antécédents de maladie hémolytique de nouveaux-nés devront faire craindre l'existence d'anticorps dans le plasma de la malade pour laquelle une transfusion est envisagée.

Cependant ces anticorps baissent très rapidement, au bout de quelques semaines.

Nous avons eu l'occasion de constater cette chute d'agglutinines dans le cas de Mme Re..., décrit par Mlle MARTIN.

Mise en évidence d'agglutinines anti-Rho en décembre 1945 (par M. le Professeur MOUREAU).

Accouchement : janvier 1946.

Le 10-VI-46, nous avons, nous-même, prélevé 20 cc. de sang, placés, aussitôt, pour le transport, dans un mélange réfrigérant.

Le 12-VI-46 : recherche des agglutinines par mise en contact avec des globules A et 0 Rh+ (standard). Mme Re... étant du groupe A.

échantillon I de Gl. 0Rh+ = *agglutination* ±
échantillon II de Gl. 0Rh+ = *agglutination* ∓
échantillon III de Gl. 0Rh+ = *agglutination* +
échantillon IV de Gl. 0Rh+ = *agglutination* ++
échantillon V de Gl. 0Rh— = *agglutination* —
échantillon VI de Gl. 0Rh— = *agglutination* —
échantillon VII de Gl. 0Rh— = *agglutination* —

Donc, à un titre de 1/1, l'agglutination ne peut même pas être affirmée.

Mais ces anticorps sont susceptibles de monter à un taux dangereux pour un sang incompatible sous l'influence d'une injection de rappel (Diagnostic rétrospectif d'immunisation fœtale (BESSIS [7]) ou préparation de sérums-tests anti-Rh de titre élevé (HILI, HABERMANN, OROZCO [25]), à plus fortes raisons, y a-t-il danger, chez ces sujets, à répéter des transfusions hétérologues.

2° *Les enfants érythroblastosiques*

Le seul traitement efficace de ces malades est le remplacement, tout au moins partiel, de leur masse sanguine

inapte à l'hématose, par des globules *INALTERES ET INALTERABLES*.

Ceci ne peut être réalisé :

— ni par une transfusion de sang maternel, aggressif vis-à-vis des globules encore sains de l'enfant, du fait de la présence d'anticorps précisément dirigés contre ces globules.

— ni par une transfusion de sang paternel — dont les globules sont eux-mêmes sensibles à l'action des agglutinines maternelles présentes dans le sang de l'enfant.

Il faudra donc rechercher un donneur du même groupe que la mère, qui, lui, sera indemne d'une telle immunisation.

Volontairement, nous ne prononçons pas les termes de Rh+, Rh—, ni C, ni D, ni E, etc., car on sait, aujourd'hui, comme nous l'avons noté précédemment (Chapitre nomenclature) que dans 2 % des cas d'érythroblastoses dues au facteur Rh, la mère n'est point « Rh— », mais bien « Rh+ », alors que le fœtus par son antigène « Rh— » (Hr) — car il s'agit bien d'un antigène — a immunisé sa mère.

Devant la difficulté pratique du choix d'un donneur strictement homologue à la mère — quant à ses antigènes — une solution élégante consiste à transfuser les *HEMATIES LAVEES* de la mère —. De la sorte, se trouve éliminé le plasma aux propriétés incompatibles.

C'est la méthode que nous envisageons d'appliquer au Centre de transfusion, s'il survenait — à l'heure actuelle — un cas d'érythroblastose fœtale dans un service hospitalier.

De plus, les donneurs 0 de ce Centre hospitalier ont été classés, par les soins de M. le Docteur Bessis, au Centre de recherches hématologiques de l'Hôpital Saint-Antoine, à Paris, en Rh+ et en Rh—, au moyen de sérums Rh standard. Ainsi, le Laboratoire de Biologie de l'Hôpital Saint-André est-il en mesure de fournir, en cas d'urgence, l'un de ses donneurs du groupe 0Rh—. Le génotype complet

de leurs globules n'a pu être déterminé, par la rareté des sérums-tests anti-C, anti-E, etc. Mais il ne faut pas perdre de vue qu'en réalité les immunisations autres que par le facteur standard D sont extrêmement rares. Une épreuve préalable de compatibilité directe ne manquerait, d'ailleurs, pas d'être faite — dans les conditions optima de l'agglutination dans le système Rh — si l'éventualité d'une transfusion pour érythroblastose se présentait.

B. — **Sujets immunisés accidentellement.**

1° *Transfusions itératives avec incompatibilité du système Rh.*

Depuis la découverte des facteurs Rh, on a pu rapporter de nombreux cas d'accidents de transfusions, dits « intra-groupe », à l'immunisation accidentelle anti-Rh par transfusions répétées.

P. Weil [77] en rapporte un cas typique dans sa thèse (cas n° 3 : M^me^ Lo...).

Mais il semble, cependant, que plusieurs conditions soient nécessaires pour que le taux de ces agglutinines soit assez élevé pour être dangereux :

— grand nombre de transfusions hétérologues;

— espacement suffisant entre chaque transfusion;

— aptitude du sujet à créer des anticorps.

Quoi qu'il en soit, il est bon de toujours vérifier, par une épreuve de compatibilité, le sang du donneur et celui du receveur dont on relève, dans les antécédents une ou plusieurs transfusions sanguines.

2° *Hétéro-hémothérapie.*

Les banales injections intra-musculaires de sang *hétérologue* semblent capables d'engendrer une immunisation latente du sujet.

Cette immunisation se révèlera par des accidents, plus ou moins bruyants, d'incompatibilité, lors d'une première

transfusion d'un sang identiquement hétérologue. Cette immunisation provoque, de la même façon, l'avortement ou l'expulsion d'un nouveau-né érythroblastosique, à la *première grossesse*, chez une jeune femme antérieurement traitée par hétéro-hémothérapie.

Tous ces faits modernes enseignent donc la prudence avec laquelle le praticien doit manier ce complexe biologique qu'est : *le sang.*

Mais il ne faut rien exagérer du rôle possible des facteurs Rh.

Il ne faudrait pas qu'une énumération de faits très rares — accumulés dans certaines monographies — paralyse l'activité du thérapeute; pas plus qu'elle ne doit — par une « publicité para-médicale » — conduire ce couple de fiancés, que nous avons vus aux Laboratoires de l'Hôpital Saint-Antoine, à l'examen Rh de leurs sangs...

EN RESUME :

Le rôle et l'intérêt transfusionnels de la plupart des agglutinines irrégulières (dites irrégulières parce que normalement absentes du plasma des sujets normaux) sont assez restreints, à part les agglutinines du système Rh. Celles-ci sont susceptibles de se développer non seulement — comme toutes les autres agglutinines « anormales » — sous l'influence de transfusions itératives, mais encore par immunisation fœtale et, même, par simple hétéro-hémothérapie, lorsque le sujet, soumis à de telles vaccinations physiologiques ou accidentelles, ne possède pas l'antigène complémentaire de l'anticorps ainsi introduit dans ses humeurs.

Ce système Rh, quoique récemment découvert, se montre déjà fort complexe, puisque constitué de 5 facteurs antigéniques : C, D, E, c, e, actuellement décelés au laboratoire par les agglutinines correspondantes dépistées dans les sérums de mères d'enfants érythroblastosiques.

Il se complique; encore, — et la recherche de ses facteurs en est d'autant plus délicate et malaisée — d'une particularité possible, fort intéressante du double point de vue didactique et pratique, de certains de ses anticorps qui

sont dits « incomplets » parce qu'inactifs *in vitro*, ne se manifestant donc, au laboratoire, par aucune agglutination directement objective si un « 3e composant » — ou « conglutinine » — n'est pas présent à la réaction agglutinologique, selon l'hypothèse de WIENER.

Ces diverses agglutinines étant surtout décelables chez les mères d'enfants atteints de maladie hémolytique, on conçoit l'intérêt primordial de la constante collaboration du Médecin accoucheur, du Médecin pédiâtre et du Médecin biologiste, dans l'intérêt général de chacun d'eux, et dont le Médecin transfuseur pourra bénéficier, par la suite, dans l'innocuité biologique contrôlée de son arme défensive puissante : le sang et ses dérivés.

CONDUITE A TENIR POUR LE CHOIX D'UN DONNEUR DE SANG

En résumé de cette étude du rôle des agglutinines des plasmas humains, quelle conduite doit-on tenir pour éviter au maximum les accidents transfusionnels ?

L'indication d'une transfusion sanguine est posée :

— soit pour des cas chirurgicaux;

— soit pour des cas médicaux.

1° Les cas chirurgicaux.

On a coutume de dire : « L'URGENCE COMMANDE LES ACTES », et, partant de ce principe, on passe outre les dangers d'incompatibilité possible; on choisit, aveuglément, le premier donneur universel disponible, préférant, au danger de mort imminente du malade, le risque, très rare, d'un accident d'incompatibilité. Mais, s'il est très rare, ce risque d'incompatibilité est possible — l'expérience personnelle et la littérature en apportent des exemples encore trop nombreux —. D'autre part, le transfuseur ne doit pas compter sur les épreuves dites « biologiques » : les signes d'alarme risquent de manquer, au cours de la transfusion, chez les sujets choqués par le

traumatisme, ou bien anesthésiés, si la transfusion s'impose au cours même de l'intervention chirurgicale.

Mais, en réalité : « L'URGENCE COMMANDE *CERTAINS ACTES* ».

Dans le domaine de la transfusion, *il y a 2 urgences :*

a) *L'EXTREME URGENCE :* c'est le remplacement VOLUMETRIQUE de la masse sanguine, qui, dans le collapsus, dans le choc, « réamorcera » la pompe cardiaque.

C'est une question de minutes.

b) *L'URGENCE RELATIVE :* c'est le remplacement BIOLOGIQUE de la masse sanguine, qui, dans toute anémie aigue, devra rétablir la fonction « hématose ».

C'est une question d'heures.

Il s'agit, certes, d'une urgence, mais, EN AUCUN CAS, cette urgence ne peut empêcher d'effectuer les épreuves biologiques pré-transfusionnelles.

EN CONSEQUENCE :

Pour l'extrême urgence, le Centre de transfusion doit posséder : du *plasma sec du groupe 0* (dont les épreuves biologiques ont montré, une fois pour toutes, l'innocuité); à la rigueur du *subtosan* — ou tout autre « *liquide de remplacement* » similaire.

Les injections de ces produits donneront au Biologiste le temps de pratiquer — en vue du 2e acte d'urgence relative — entre le sang du receveur et le sang du donneur éventuel, les examens de compatibilité INDISPENSABLES.

2° Les cas médicaux.

La plus grande urgence des cas médicaux — si tant est qu'il existe une telle urgence purement médicale — ne doit

pas être, non plus, une excuse pour transfuser sans épreuve de compatibilité préalable.

Cette épreuve s'impose, ici, bien plus encore que pour les cas chirurgicaux : toutes les statistiques s'accordent, en effet, pour montrer la plus grande fréquence des accidents dans les transfusions médicales.

Nous avons critiqué — au chapitre des « tests de compatibilité » — l'épreuve de JEANBREAU.

Ce n'est pas l'épreuve en elle-même que nous avons critiquée, mais sa technique habituellement pratiquée.

Cette épreuve prend toute sa valeur si elle est effectuée dans les conditions suivantes :

Epreuve de compatibilité directe

a) DEUX REACTIONS : d'une part
SERUM DU DONNEUR
+*GLOBULES DU RECEVEUR* (suspension « physiologique à 2,5 %)
d'autre part
SERUM DU RECEVEUR
+*GLOBULES DU DONNEUR* (suspension « physiologique » à 2,5 %);

b) CHAQUE REACTION EN 3 TUBES A HEMOLYSE;

c) 1 tube à la *T° DU LABORATOIRE,*
1 tube à la *GLACIERE,*
1 tube à l'*ETUVE à 37°*;

d) *1/2 HEURE DE CONTACT;*

e) *BREVE CENTRIFUGATION* (1.000 tours/minute, quelques secondes);

f) Lecture sur *PAPIER-BUVARD* (technique MOUREAU).

La perte de temps ne s'élève pas à plus de 2 heures; et nous croyons pouvoir affirmer qu'il n'est pas d'urgence de « transfusion biologique » qui ne puisse atteindre ce délai.

Bien plus, si l'indication d'une transfusion sanguine est posée la nuit, son exécution, par l'injection immédiate de plasma, peut être différée jusqu'au lendemain, après l'épreuve de compatibilité directe, telle que nous venons de la décrire, et que nous jugeons *INDISPENSABLE*. Elle est le seul remède prophylactique des accidents séro-globulaires devant la multiplicité et la complexité croissante des hémo-agglutinines humaines.

Ainsi, mis en garde, comme le Biologiste l'est actuellement — par la connaissance de plus en plus approfondie du plus grand nombre des agglutinines humaines — on ne doit plus considérer que « la transfusion sanguine, comme nombre de méthodes thérapeutiques, comporte des risques » (Andre [1]).

CONCLUSIONS

1° La nomenclature actuelle des iso-agglutinines et iso-agglutinogènes de l'homme ne peut être définitive, malgré sa complexité déjà grande :

« *A* » et « *B* » en sont les facteurs classiques,

« *C* », « *D* », « *E* », « *M* », « *N* », « *P* » ont un rôle déjà bien défini,

« *0* », « *G* », « *H* », « *Q* », « *X* », « *c* », « *d* », « *e* », « *Cw* », « *Cl* » sont encore, par contre, du domaine du Laboratoire de recherches;

2° Les agglutinines et les agglutinogènes, quels qu'ils soient, engendrent les accidents transfusionnels immédiats par incompatibilité séro-globulaire. Ces accidents se traduisent :

a) par un syndrôme neuro-végétatif, avec troubles vaso-moteurs plus ou moins dramatiques;

b) Par un syndrôme hémolytique secondaire, conduisant à une néphropathie plus ou moins discrète et plus ou moins latente.

Le syndrôme neuro-végétatif précoce est dû, à notre avis, autant au choc toxique et au choc colloïdo-clasique, classiques, qu'à une irritation des terminaisons nerveuses des endothéliums capillaires *par les agglutinats eux-mêmes.*

Quant à la néphropathie secondaire, si elle est bien due à l'élimination plus ou moins laborieuse et traumatisante de l'hémoglobine mise en liberté par les hémolysines congénères des agglutinines actives du 1er syndrôme, elle relève, pour une certaine part, des spasmes vasculaires de

ce 1er syndrôme qui ont préparé le terrain à l'action des divers déchets de l'hémolyse;

3° Les réactions d'agglutinations, *in vitro*, doivent être réalisées avec une technique rigoureuse. Nous avons décrit, dans cet ordre d'idées, la technique de Moureau (de Liège), dont la sensibilité et la netteté dans ses résultats mettent le Biologiste à l'abri de toute erreur due à une insuffisance du pouvoir agglutinant du sérum soumis à l'examen, ou à une faible agglutinabilité des hématies à tester.

C'est par cette seule technique, en particulier, que doit être pratiquée l'épreuve de Jeanbreau, dite de « compatibilité directe », qui met en présence, d'une part, le sérum du donneur et les hématies souvent altérées du receveur, d'autre part les hématies du donneur et le plasma (ou le sérum) du receveur, à titre agglutinant souvent faible;

4° La notion de possibilité d'agglutination des hématies d'un receveur par un plasma hétérologue, est un des chapitres les plus importants des problèmes transfusionnels, puisque les donneurs du groupe « 0 » facilitent, à une grande échelle, les transfusions chirurgicales urgentes. C'est cette notion que nous avons essayé de dégager des recherches expérimentales récentes de Moureau, d'une part, de Tisdall, Garland et Wiener, d'autre part. L'analyse et la discussion de ces Mémoires nous ont permis d'accorder un certain rôle aux agglutinines anti-A et anti-B dans les accidents de transfusions spécifiquement dûs aux donneurs universels dits « dangereux », mais aux conditions, relativement rares, que ces agglutinines soient à un taux suffisamment élevé (1/2000) et qu'elles soient introduites dans la circulation du receveur à un rythme rapide.

Ces données nous ont permis de proposer une loi générale sur le rôle des agglutinines apportées par les transfusions hétérologues.

« L'activité des agglutinines incompatibles transfusées est fonction de leur concentration locale au lieu d'introduction » ;

5° Le rôle des agglutinines anti-A1 et anti-A2 est négligeable dans les problèmes transfusionnels. Mais le facteur antigénique A2, par sa faible agglutinabilité *in vitro*, peut être la cause de graves erreurs de groupage;

6° Le rôle et l'intérêt transfusionnels de la plupart des agglutinines irrégulières (dites irrégulières parce que normalement absentes du plasma des sujets normaux) sont assez restreints, à part les agglutinines du système Rh qui ont connu, dès qu'elles furent révélées, une heureuse fortune.

Les agglutinines anti-Rh, en effet, sont particulièrement susceptibles de se développer non seulement — comme toutes les autres agglutinines « irrégulières » — sous l'influence de transfusions itératives, mais encore par immunisation fœtale, et, même, par simple hétéro-hémothérapie, lorsque le sujet, soumis à de telles vaccinations physiologiques ou accidentelles, ne possède pas l'antigène complémentaire de l'anticorps ainsi introduit dans ses humeurs.

Ce système Rh, quoique récemment découvert, se montre déjà fort complexe, puisque constitué de 5 facteurs antigéniques : C, D, E, c, e, actuellement décelés au Laboratoire par les agglutinines correspondantes, présentes dans les sérums de mères d'enfants érythroblastosiques.

Il se complique, encore, — et la recherche de ses facteurs en est d'autant plus délicate et malaisée — d'une particularité possible, et fort intéressante du double point de vue didactique et pratique, de certains de ses anticorps, qui sont dits « incomplets », semblant nécessiter, pour être actifs *in vitro*, la présence d'un 3^{me} composant d'origine plasmatique : la conglutinine (Wiener).

Ces diverses agglutinines étant particulièrement décelables chez les mères d'enfants atteints de maladie hémolytique, on conçoit l'intérêt de la constante collaboration du médecin accoucheur, du médecin pédiâtre et du médecin biologiste;

7° Devant une telle complexité actuelle des notions agglutinologiques, il nous paraît indispensable d'effectuer, *avant toute transfusion,* une épreuve de compatibilité directe, en s'entourant, dans sa réalisation, de toutes les garanties indispensables à un examen agglutinologique.

Il n'est pas d'urgence « biologique » qui ne laisse le temps de pratiquer une telle épreuve de sécurité. Quant aux urgences « volumétriques » chirurgicales, elles peuvent être, à l'heure actuelle, réalisées immédiatement par transfusions de plasma sec, ou, à la rigueur, de liquides commerciaux de remplacement, dont l'innocuité a été reconnue, ainsi que leur efficacité, permettant, de la sorte, d'attendre le résultat des épreuves biologiques, prétransfusionnelles, pour l'injection de « sang rouge », nécessitée par l'état du malade;

8° Nous ne saurions trop insister sur la nécessité, en présence de toute anomalie post-transfusionnelle, ou, même, d'accidents physio-pathologiques du type hémolytique, de poursuivre l'étude systématique des agglutinines et des agglutinogènes séro-globulaires tant chez le donneur que chez le receveur.

La découverte des éléments anti-Rhésus a été provoquée par une semblable étude, dans un accident qui paraissait uniquement post-transfusionnel. Ainsi, donc, Physiologie, Physio-pathologie et Agglutinologie ont concourru, chacun pour leur part, à cette remarquable découverte, dont le point de départ n'était, à première vue, qu'un banal accident de la transfusion.

SERMENT

En présence des maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaires ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes; si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu :
Le Doyen,
DUPÉRIÉ.

Vu, bon à imprimer :
Le Président du Jury,
DUPÉRIÉ.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur,
A. MARCHAUD.

BIBLIOGRAPHIE

1. Andre (R.). — *Semaine Hop. Paris,* n° 10, 14 mars 1946, p. 430.
2. Aubert, Cochrane et Ellis. — *B.M.J.,* 10 novembre 1945, p. 648.
3. Aubertin (E.), Lacoste (A.) et Castagnou (R.). — *Soc. de Biol. de Bordeaux,* séance du 15 mars 1939.
4. Baercroft. — *Ann. of Surg.,* 733-38, 1925.
5. Benda. — *Soc. Médic. des Hôp. de Paris,* séance du 25 janvier 1935.
6. Bessis (M.). — *Sem. Hôp. Paris,* n° 32, 28 août 1946, pp. 1534-1544.
7. Bessis (M.). — *Soc. Biol. Paris,* 23 février 1946.
8. Blinov. — *Dtsch. Z. f. Chirurg.,* 243-400, 1934.
9. Boormann, Dodd et Mollisson. — *J. of obstetrico and gynecol. of the British Empire,* n° 51, pp. 1-23, février 1944.
10. Boursat (Ch.-E.). — *Hémonocivité* (Thèse, Paris, 1934).
11. Cardin (A.) et Sbutega (U.). — *Atti della Società Medico-Chirurgica di Padova,* 20 giugnio 1934.
12. Christiaens. — *Annales de Biologie Clinique,* 1946.
13. Coombs, Mourant et Race. — *The Lancet,* 7 juillet 1945, pp. 15-16.
15. Cruchet (R.) et Caussimon (J.). — *J. de Physiol. et de Path. Générale,* t. XXIII, n° 1, janvier 1925.
14. Cruchet (R.). — *Paris Médical,* 20 août 1941.
16. Cruchet (R.) et Caussimon (J.). — *J. de Physio. et de Patho. Générale,* t. XXIII, n° 2, avril 1925.
17. Cruchet (R.) et Caussimon (J.). — *J. de Physio. et de Patho. Générale,* t. XXIV, n° 1, mars 1926.
18. Cruchet (R.), Ragot (A.) et Caussimon (J.). — *La transfusion du sang de l'animal à l'homme* (Masson, 1928, p. 73).
19. Dahr. — *Bulletin Inst. Pasteur,* n° 42, 1944.

20. Dujarric de la Riviere (R.) et Kossovitch (N.). — *Les groupes sanguins* (Bailliére, 1936).
21. Freeman (G.-C.) et Whitehouse (A.-O.). — *Amer. J. Med. Sci.*, 172, pp. 664-667, 1926.
22. Greenfield (G.). — *Z. Immun. Forsch.*, 89, 409, 1936.
23. Halter. — *Wiener Klinisch Wochenschrift*, 1930, p. 236.
24. Hesse (E.). — *Dtsch. Z. f. Chirur.*, 245, 371, 1935.
25. Hill, Habermann, Orozco. — *J.A.M.A.*, 28 juillet 1945.
26. Hirzfeld. — *Groupes sanguins* (Masson, 1938).
27. Hooker et Anderson. — *J. of Immunology*, VI, 419, 1921.
28. Introzzi (P.). — *La Trasfusione del Sangue* (Pavia, 1937).
29. Jeanbreau. — *XXXII^e Congrès de Chirurgie*, 8-13 octobre 1923, Paris.
30. Jeanbreau et Giraud. — *Journ. Médic. Français*, n° 5, mai 1919.
31. Jeanneney, Servantie et Jullien-Vieroz. — *Bordeaux Chirurgical*, 1934, pp. 302-308.
32. Jeanneney et Ringenbach. — *Traité de la Transfusion Sanguine* (Masson, 1940).
33. Justin-Besancon (L.), Villaret (M.) et Bardin (P.). — *Annales de Médecine*, 37, 1935, p. 305.
34. Kuhlmann (H.). — *Strasbourg Médical*, n° 4, 5 février 1937.
35. Kusama. — *Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol.*, 55, 1913.
36. Lambert (J.). — *R. belge des Sc. Méd.*, t. XIII, n° 1, janvier 1941.
37. Landsteiner (K.) et Levine (Ph.). — *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.*, 24, 600, 1926-1927.
38. Landsteiner (K.) et Levine (Ph.). — *Idem*, 24, 941, 1926-1927.
39. Landsteiner (K.) et Levine (Ph.). — *J. of exper. Med.*, 47, 757, 1928.
40. Landsteiner (K.) et Wiener (A.-S.). — *Proc. Soc. exper. Biol. and Med.*, 43, 223, 1940.
41. Lattes (L.). — *L'individualité du sang en Biologie, en Clinique, en Médecine Légale* (Masson, 1929).
42. Levine (P.) et Mabee (J.-A.). — *Journ. of Immun.*, 8, n° 6, pp. 425-431, 1923.
43. Livon (Ch.). — *Manuel de vivisection* (Baillière, 1882).
44. Martin (P.). — *A propos de 5 cas de maladie hémolytique familiale (érythroblastose) du fœtus et du nouveau-né* (Thèse, Bordeaux, 1946).
45. Martinet. — *Le Sang*, n° 1, 1938, pp. 15-35.
46. Messerschmidt. — *Bull. Inst. Pasteur*, 1944, n° 42.
47. de Montis et Delhaye. — *II^e Congrès international de tranf. sanguine*, Paris, 1937.

48. Moskalenko. — Cité par Hesse (25).
49. Moureau (P.). — *Le Sang*, n° 9, 1935.
50. Moureau (P.). — *Revue belge des Sc. Méd.*, t. VII, 1935.
51. Moureau (P.). — *Soc. de Médec. de Strasbourg et du Bas-Rhin*. séance du 14 mars 1936.
52. Moureau (P.), Balgairies et Christiaens. — *Presse Médicale*, 18 juin 1938.
53. Moureau (P.). — *Acta biologica belgica*, I, 1941, p. 123.
54. Moureau (P.). — *Revue belge des Sc. Méd.*, t. XVI, juillet 1945, n° 4.
55. Muller (M.) et Balgairies (E.). — *C.R. Soc. Biol.*, 111, 1447, 1936.
56. *P and Rh* (Leading article) *B.M.J.*, London, 20 octobre 1946.
57. Race, Mourant et Callender. — *Med. Recherche Council, Emergency Blood Tranfusion service and Noffield Department of Clinical Medicine* (Oxford, 10 janvier 1946).
58. Ringenbach (G.). — *Problèmes relatifs à la Transfusion sanguine* (Thèse, Bordeaux, 1940).
59. Sabrazes et Marton. — *Gaz. hebd. des Sc. Méd. de Bordeaux*, 56, n° 28, 14 juillet 1935, p. 438.
60. Schiff (F.). — *Klin. Wochenschr.*, 303, 1927.
61. Schiff (F.). — *Technik der Blutgruppenuntersuchung für Kliniker und Gerichtsärtze*, Berlin, 1932.
62. Schiff (F.). — *Zbl. f. Bakter. Paras. u. Inf. Bd.*, 106, 334, 1932.
63. Schiff (F.). — *Wissensch. Woche*, Frankfurt-a.-M., 1935, t. I, 145.
64. Simonin. — *Soc. de Méd. du Bas-Rhin*, séance du 12 janvier 1935.
65. Soulage (J.). — *Contribution à l'étude d'une organisation de donneurs de sang à la Clinique de Gynécologie de Bordeaux* (Thèse, Bordeaux, 1930).
66. Tisdall, Garland, Szanto, Hand et Bonnett. — *Am. Journ. of Clinic. Pathology*, mars 1946, vol. 16, n° 3, pp. 193-206.
67. Tisdall (L.-H.), Garland (D.-M.) et Wiener (S.). — *The J. of Laborat. and Clin. Medicine*, t. XXXI, avril 1946, n° 4, pp. 437-443.
68. Tzanck (A.). — *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, séance du 10 novembre 1933.
69. Tzanck (A.). — *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, séance du 3 décembre 1933.
70. Tzanck (A.). — *Le Sang*, n° 12, 1938.

71. Tzanck (A.). et Dreyfuss (A.). — *Soc. Méd. des Hôp. de Paris,* séance du 8 avril 1938.
72. Tzanck (A.) et Chiche (P.). — *Réanimation et transfusion sanguine* (Doin, 1945).
73. Tzanck (A.) et Bessis (M.). — *Le Nourrisson,* n° 2, mars-avril 1946, p. 32.
74. Villaret (M.). — *Bulletin de l'Académie de Médecine,* 113, 1935, p. 60.
75. Villaret (M.), Justin-Besancon (L.) et Bardin (P.). — *Soc. Méd. des Hôp. de Paris,* séance du 5 juin 1936.
76. Vlados (Ch.) et Meerson (J.). — *Le Sang,* t. IX, 1935, pp. 375-388.
77. Weil (P.). — *Rôle du facteur Rh dans les accidents de la transfusion sanguine* (Thèse, Paris, 1946).
78. Weil (P.-E.) et Lamy (M.). — *Le Sang,* n° 7, 1932.
79. Wiener (A.-S.) et Unger (L.-J.). — *Am. Journ. of Clinical Pathol.,* t. XVI, n° 1, janvier 1946.
80. Wiener (A.-S.). — *Le Sang,* n° 5, 1946.
81. Wildegans. — *Deutsche Mediz. Wochenschrift,* 1930, n° 48.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION 11

CHAPITRE I

GÉNÉRALITÉS ET NOMENCLATURE 15

1. *L'agglutination* 15
   a) Hétéro-agglutination 16
   b) Iso-agglutination 16
2. *Iso-agglutinines et iso-agglutinogènes chez l'homme* .. 16
   a) Antigènes A et B 16
   b) Antigènes A1, A2, A3, etc. 19
   c) Antigène 0 20
   d) Antigènes M et N 21
   e) Antigène P 21
   f) Antigène G 22
   g) Antigène H 22
   h) Antigènes Rh 22
   i) Antigènes Q, X, Cw, Cl 25
3. *Résumé* 26

CHAPITRE II

ROLE PHYSIO-PATHOLOGIQUE GÉNÉRAL DES AGGLUTININES 27

1. *L'agglutination a un rôle manifeste dans la genèse des accidents transfusionnels par incompatibilité séro-globulaire* 27
2. *Tableau clinique des accidents dûs à transfusion de sang incompatible* 29
3. *Le « drame séro-globulaire ». Son mécanisme intime* .. 29
   a) L'agglutination 30
   b) L'hémolyse 39
4. *Résumé* 40

CHAPITRE III

INTÉRÊT BIOLOGIQUE GÉNÉRAL DES AGGLUTININES 43

1. *Les tests de compatibilité* 43
   a) Tests de compatibilité directs 44
   b) Tests de compatibilité indirects 46
2. *Méthode de détermination des groupes. Technique de Moureau* 49
3. *Résumé* 52

CHAPITRE IV

ROLE ET INTÉRÊT PARTICULIERS DE CERTAINES AGGLUTININES DANS LE DOMAINE DE LA TRANSFUSION 53

1. *Agglutinines anti-A et anti-B. Les donneurs universels* 53
   a) Définition 53
   b) Historique 55
   c) Position de la question 59
   d) Recherches expérimentales de Moureau 60
   e) Recherches expérimentales de Tisdall et Garland. 64
   f) Analyse critique et discussion 72
   g) Conclusions 81
   h) Résumé 84
2. *Agglutinines anti-A1, anti-A2, etc.* 85
   a) Leur rôle particulier 85
   b) Leur intérêt particulier 86
3. *Agglutinines anti-M et anti-N* 87
   a) Leur rôle particulier 87
   b) Leur intérêt particulier 88
4. *Agglutinines anti-P, anti-G, anti-H, anti-X, etc.* 88
5. *Agglutinines anti-Rh* 89
   A) Sujets immunisés physiologiquement 89
      a) Les mères d'enfants érythroblastosiques 89
         1. dans les suites de couches (les anticorps normaux; les anticorps incomplets ou bloquants ou glutinines) 89
         2. pendant la grossesse 92
         3. en dehors de la grossesse 93
      b) Les enfants érythroblastosiques 93
   B) Sujets immunisés accidentellement 95
      a) Transfusions itératives (avec incompatibilité du système Rh) 95
      b) Hétéro-hémothérapie 95
6. *Résumé* 96

CONDUITE A TENIR POUR LE CHOIX D'UN DONNEUR DE SANG..... 97
a) *Les cas chirurgicaux* 97
b) *Les cas médicaux* 98
c) *L'épreuve de compatibilité directe* 99

CONCLUSIONS 101

SERMENT 105

BIBLIOGRAPHIE 107